

# Protocolos de tratamiento intravenoso en Reumatología

S. Muñoz Gil<sup>(1)</sup>, J.M. Senabre Gallego<sup>(2)</sup>, J.A. Román Ivorra<sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup>S.Reumatología, Hospital de Manises, Valencia; S.Reumatología.

<sup>(2)</sup>Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante.

<sup>(3)</sup>S. Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

## CONCEPTO

Las características de los pacientes y las enfermedades reumatológicas hacen que a menudo sea necesario recurrir a la vía intravenosa, por utilizar fármacos más rápidos o eficaces, minimizar los riesgos gastrointestinales o aumentar el intervalo entre dosis. Evidentemente la vía parenteral implica algunos inconvenientes y es necesario disponer de instalaciones y personal adecuado para monitorizar y minimizar los potenciales efectos adversos. En algunos casos la duración de las infusiones permitirá administrarlas en hospital de día y en otros será necesaria hospitalización ordinaria.

En el siguiente capítulo queremos ofrecer la información necesaria para administrar estos tratamientos, aportando datos actualizados sobre las indicaciones, posología, normas de infusión y efectos adversos de las infusiones intravenosas de metil prednisolona, ciclofosfamida, tratamientos biológicos (infliximab, rituximab, abatacept, tocilizumab, belimumab), bifosfonatos (ibandronato, zoledronato, pamidronato), prostaglandinas (iloprost, alprostadil) e inmunoglobulinas.

## BOLUS DE METILPREDNISOLONA ENDOVENOSA

(Solu Moderin® 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g; Urbason soluble® 8 mg, 20 mg, 40 mg, 250 mg)

### Introducción

Los glucocorticoides siguen ocupando un lugar importante en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Suprimen la respuesta inflamatoria interfiriendo en la síntesis de prostaglandinas e inhiben más selectivamente la vía de la COX-2. Producen inmunosupresión a nivel celular más que humoral, con disminución de la acción de monocitos y macrófagos y de la producción de citoquinas (IL1, IL2, TNF $\alpha$ )<sup>(1)</sup>.

Tabla 1: **Evaluación previa antes del inicio del tratamiento con glucocorticoides<sup>(1)</sup>**

- Diagnóstico de certeza de la enfermedad
- Cuantificación de la gravedad de la enfermedad
- Plantear la duración, dosis y tipo de glucocorticoide a utilizar
- Descartar una infección activa previa, en especial la tuberculosis (radiografía de tórax y Mantoux) e infecciones por gérmenes oportunistas en pacientes con tratamiento inmunosupresorconcomitante
- Valorar si existe una intolerancia a la glucosa o antecedentes de diabetes mellitus gestacional.
- Intentar identificar signos de osteoporosis en pacientes de alto riesgo (radiografía de columna densitometría ósea en posmenopáusicas, pacientes de edad avanzada y pacientes con actividad física muy limitada)
- Signos de hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular
- Antecedentes de alteraciones psicológicas graves

### Indicaciones

La administración del tratamiento glucocorticoide endovenoso se reserva para la enfermedad activa con compromiso vital, el fallo de otras terapéuticas y la reactivación de la enfermedad tratada con corticoides orales<sup>(2)</sup>.

La administración de corticoides en pulsos (>250mg de prednisona o equivalente durante uno o varios días): en enfermedades reumáticas graves y/o que comprometan órganos vitales y la vida<sup>(3)</sup>.

### Precauciones antes de la administración

Se deberá realizar una evaluación previa al tratamiento (tabla 1) y valorar la relación riesgo/beneficio para el paciente, evitando su utilización si la enfermedad puede ser controlada por otros fármacos de menor toxicidad<sup>(1)</sup>.

Antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides se estimará su duración y dosis con vista a elegir el preparado más idóneo, evaluar dosis equivalentes y características farmacodinámicas.

Las contraindicaciones relativas para el tratamiento con glucocorticoides son la osteoporosis grave y complicada, la diabetes mal controlada, la psicosis grave, la infección activa y los pacientes con inmunodeficiencia<sup>(1)</sup>. Se descartará la infección o contacto con tuberculosis, mediante la realización de una radiografía de tórax y Mantoux con Booster. En caso de radiografía de tórax sin alteraciones pero con Mantoux o Booster positivo, se iniciará tratamiento profiláctico para tuberculosis con Isoniazida 300 mg oral asociado a piridoxina 10 mg/día durante 6 meses<sup>(4)</sup>.

La administración repetida durante el embarazo eleva el riesgo de una insuficiencia suprarrenal en niños recién nacidos.

El uso concomitante de corticosteroides y diuréticos no ahorradores de potasio, como las tiazidas o la furosemida, provoca una pérdida excesiva de potasio, así como con la anfotericina B o el tratamiento broncodilatador con xantinas o agonistas- $\beta$ 2. Los corticosteroides alteran la respuesta a los anticoagulantes y aumentan los requerimientos de fármacos antidiabéticos y antih Hipertensivos<sup>(5)</sup>.

Por lo tanto, se aconseja descartar infección activa previo al inicio del tratamiento con pulsoterapia, así como la realización de electrocardiograma y un control analítico con hemograma, ionograma y glucemia previo a la administración de cada una de las dosis. Al tercer día, se puede valorar la no realización de analítica si en los 2 días previos el ionograma era normal (niveles séricos de potasio).

### Forma de administración

La dosis dependerá de la afección para la cual estén indicados, de acuerdo a la gravedad, pronóstico y duración de la enfermedad, así como la respuesta o tolerancia del paciente<sup>6</sup>. Se administran habitualmente por vía endovenosa en caso de administración de dosis masivas en forma de pulsoterapia con 6-metilprednisolona (5 mg de prednisolona equivalen a 4 mg de metilprednisolona).

#### *Metilprednisolona*

Es un corticoide de acción intermedia similar a la prednisolona, con menor efecto mineralcorticoide que ésta y no requiere metabolización hepática.

Se administra en forma de succinato sódico de metilprednisolona en dosis de 250-1000 mg cada 24 horas i.v. en 250 cc de suero salino 0,9% y/o glucosado 5%, durante 3-5 días. Cuando la dosis es menor de 250 mg se administra al menos en 5 minutos, y cuando la dosis es mayor de 250 mg se administra en más de 30 minutos<sup>(6)</sup>. El efecto de la pulsoterapia es máximo y muy rápido pero de corta duración. Tiene la ventaja de no suprimir el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, por lo que se puede suspender bruscamente. Es preciso monitorizar la tensión arterial, frecuencia cardíaca, electrocardiograma y glucemia al inicio, a la hora y a las 2 horas de la administración de la pulsoterapia.

### Precauciones tras la administración

Es conveniente realizar una analítica post-infeccional con hemograma y bioquímica con iones.

En los pacientes tratados con dosis elevadas prolongadas y con pulsoterapia el efecto terapéutico es mayor, pero los efectos secundarios son más frecuentes y de mayor gravedad (tabla 2)<sup>(1)</sup>.

En ocasiones se ha observado la presencia de arritmias cardíacas y/o colapso circulatorio en caso de administración rápida. Con menor frecuencia se ha detectado bradicardia durante o después de la administración de la pulsoterapia sin relación con el tiempo de su administración. La metilprednisolona tiene una probabilidad ligeramente menor que la prednisolona de inducir retención de agua y sodio<sup>(2)</sup>.

Se debe controlar e intentar evitar los efectos adversos más frecuentes, siendo conveniente instaurar tratamiento específico para cada caso. Los efectos secundarios más importantes del tratamiento prolongado son la osteoporosis, la susceptibilidad a infecciones y los endocrino-metabólicos (tabla 2)<sup>(2)</sup>.

### CICLOFOSFAMIDA IV

(Genoxal® 200mg, 1 g)

### Introducción

La ciclofosfamida es un fármaco antineoplásico que también tiene propiedades inmunosupresoras. Es el agente alquilante más utilizado en las enfermedades reumáticas. Es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticos para ser citotóxico. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo siendo citotóxico sobre

Tabla 2: **Efectos adversos del tratamiento con glucocorticoides<sup>(1)</sup>**

- **Oculares:** catarata subcapsular posterior, glaucoma (aumento presión intraocular), desprendimiento de retina y exoftalmos
- **Cardiovasculares:** dislipemia, arteriosclerosis precoz, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes predispuestos (retención hidrosalina) y alcalosis hipocaliémica.
- **Gastrointestinales:** dispepsia, esofagitis, úlcera péptica y hemorragia digestiva (con administración simultánea de AINEs), pancreatitis, perforación intestinal e hígado graso
- **Endocrino-metabólicos:** síndrome de Cushing, supresión del eje hipotálamo- hipofisario-suprarrenal, impotencia, trastornos menstruales, retraso del crecimiento, intolerancia a la glucosa, coma hiperosmolar, hiperlipemia, balance nitrogenado negativo, hipocaliemia, hipocalcemia, retención de sodio, alcalosis metabólica e insuficiencia suprarrenal secundaria
- **Musculoesqueléticos:** miopatía, cierre de epífisis óseas en niños, osteoporosis (fracturas) y osteonecrosis aséptica
- **Neuropsiquiátricas:** hipertensión endocraneal benigna (seudotumor cerebral), convulsiones, alteraciones del humor y de la personalidad (hipomanía, depresión), deterioro de la memoria (con el empleo pulsátil de metilprednisolona i.v.), acatisia, insomnio y psicosis
- **Dermatológicos:** acné, hirsutismo, fragilidad capilar, adelgazamiento cutáneo, estrías violáceas atróficas, retraso de curación de las herida y síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (inmediatamente después del inicio del tratamiento)
- **Alteraciones del sistema defensivo del huésped:** retraso de la hipersensibilidad retardada y alteraciones de los mecanismos de defensa con susceptibilidad de desarrollar infecciones (reactivación de tuberculosis, infecciones oportunistas, Herpes-Zóster)

las células en división, interfiriendo en la proliferación celular, y también en reposo, provocando la muerte de la célula<sup>(7)</sup>. Su acción terapéutica se ejerce a través de la citotoxicidad sobre elementos inmunes y por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, con variación según la dosis, ruta y momento de administración. Su excreción se lleva a cabo principalmente por vía renal.

#### Indicaciones

- La ciclofosfamida constituye la medicación más ampliamente usada en el tratamiento de la nefritis lúpica, junto con los corticosteroides<sup>(7)</sup>.
- Puede administrarse en la artritis reumatoide grave con complicaciones extraarticulares como neuropatías, úlceras cutáneas resistentes, enfermedad intersticial pulmonar o vasculitis necrotizante<sup>(8)</sup>.
- Otras indicaciones incluyen las vasculitis sistémicas primarias asociadas a ANCA<sup>(7)</sup>.

#### Precauciones antes de la administración

Antes de iniciar el tratamiento con ciclofosfamida, se debe descartar cualquier infección activa, así como contacto con enfermedad tuberculosa (Mantoux con Booster). Los pacientes con historia de infecciones recientes por varicela zoster, herpes simple u otras infecciones víricas tienen un

mayor riesgo de reactivación de las mismas al recibir el tratamiento<sup>(7)</sup>. Algunos autores recomiendan realizar profilaxis cuando los linfocitos CD4 se encuentran por debajo de 300/mm<sup>3</sup><sup>(7)</sup>.

Está contraindicada en situaciones de hipersensibilidad a la misma. No se aconseja la administración de vacunas de virus vivos durante el tratamiento ni las dos semanas previas al inicio del mismo, así como tampoco el contacto con personas que hayan recibido recientemente la vacuna oral del poliovirus (transmisión aérea).

Debe descartarse el embarazo en el momento del inicio del tratamiento por ser un fármaco teratógeno, así como durante el mismo aconsejándose la utilización de contraceptivos. Se debe informar al paciente de la toxicidad gonadal cuando se utilizan dosis prolongadas. La ciclofosfamida se excreta en leche materna, por lo que está contraindicada en periodo de lactancia<sup>(8)</sup>.

El paciente deberá ingerir grandes cantidades de líquido al día (7-12 vasos/ 3 litros durante las siguientes 48 horas tras el tratamiento) durante la administración del tratamiento y tras éste, y vaciar frecuentemente la vejiga para evitar la toxicidad vesical del fármaco. Se aconseja la hidratación endovenosa previo a la administración de ciclofosfamida i.v.<sup>(8)</sup>.

Previamente a la administración de la ciclofosfamida se realizará un hemograma para descartar

Tabla 3: **Protocolo de administración de ciclofosfamida endovenosa (8-9 horas)**

- 1) Hidratación previo al tratamiento durante 4 horas: Suero glucosalino 500 cc/6horas durante las 3 primeras horas (3000 cc) y 1000 cc durante la última hora
- 2) Pauta antiemética de primera elección durante 15 minutos: Ondansetron 8 mg + Dexametasona 8 mg + Cloruro sodio 50 cc
- 3) Pauta antiemética alternativa durante 15 minutos: Granisetron 3 mg + Dexametason 8 mg + Cloruro sodio 50 cc
- 4) Antídoto durante 15 minutos: Mesna 100 mg/m<sup>2</sup> + Cloruro sodio 50 ml
- 5) Antineoplásico durante 30 minutos: Ciclofosfamida 1000 mg + Cloruro sodio 250 cc.
- 6) Antídoto durante 2 horas: Mesna 200 mg/m<sup>2</sup> + Cloruro sodio 100 cc
- 7) Pauta antiemética alternativa durante 15 minutos: Granisetron 3 mg + Cloruro sodio 50 cc
- 8) Hidratación tras tratamiento: Suero glucosalino 1000 cc en 1 hora

leucopenia-neutropenia y trombopenia, así como una bioquímica con función renal y hepática para descartar afectación renal y/o hepática que podrían contraindicar la administración de la misma o la modificación de la dosis.

Algunos de los fármacos que pueden causar interacciones con la ciclofosfamida endovenosa son los barbitúricos y la doxorrubicina. Los barbitúricos pueden aumentar la toxicidad de ciclofosfamida al estimular su metabolismo hepático. En pacientes con SIDA, se ha comunicado el agravamiento de la cistitis con hemorragia inducida por ciclofosfamida. Además, se ha informado que la ciclofosfamida puede potenciar la cardiotoxicidad inducida por doxorrubicina<sup>(9)</sup>.

### Forma de administración

La utilización de pulsos de ciclofosfamida reduce la dosis acumulada de esta medicación y expone a los pacientes a una toxicidad potencial por períodos de tiempo más cortos que cuando se usa en su forma oral<sup>(8)</sup>.

Aunque no existe una pauta establecida para el tratamiento con ciclofosfamida endovenosa en bolos, la dosis inicial oscila entre 500-750 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, siendo la dosis total por bolo de 0,5 a 2,5 gramos y su administración en intervalos de una semana a un mes durante los 3-6 primeros meses, y posteriormente de cada 3 meses durante 1-2 años (dosis máximas 1,5 g/mes). El ajuste de dosis se hará en función de la actividad de la enfermedad y de la toxicidad hematológica. Se realizará un ajuste de la siguiente dosis de ciclofosfamida en función de los resultados obtenidos en el hemograma a los 15 días. Si los leucocitos se encuentran entre 3000-5000, en el siguiente pulso se administrará la misma dosis. Si los leucocitos son menos de

3000, se disminuye el pulso a 500 mg/m<sup>2</sup>. Si los leucocitos se encuentran por encima de 5000, puede aumentarse la dosis a 1000 mg/m<sup>2</sup><sup>(9)</sup>. Es necesario también ajustar la dosis en relación con la función renal<sup>(7)</sup>.

Junto con la administración de ciclofosfamida es necesario asegurar una adecuada hidratación para prevenir la cistitis hemorrágica y para diluir los metabolitos de ciclofosfamida y todos los desechos celulares producidos por los efectos citotóxicos del fármaco (tabla 3)<sup>(9)</sup>.

### Precauciones tras la administración

Es recomendable realizar a los 7-14 días del bolus un hemograma y un análisis de orina con examen microscópico<sup>(8)</sup>.

La ciclofosfamida tiene un intervalo terapéutico muy bajo, por lo que es frecuente que la dosis terapéutica ocasione síntomas de toxicidad. Puede aparecer toxicidad aguda como náuseas y vómitos (4-12 horas de su administración), retención hídrica e hiponatremia<sup>(8)</sup>. Algunos de los efectos secundarios que pueden aparecer con la administración de ciclofosfamida se muestran en la tabla 4<sup>(7)</sup>.

## TERAPIAS BIOLÓGICAS

### ABATACEPT

(Orencia® 250mg)<sup>(10,11)</sup>

### Introducción

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unión a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante.

Tabla 4: **Reacciones adversas tras la administración de ciclofosfamida<sup>(7)</sup>**

- Reacciones de hipersensibilidad. Hematológicas: es la principal reacción adversa de la ciclofosfamida. Por su toxicidad medular se manifiesta como pancitopenia con leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia. La leucopenia alcanza su máximo a los 7-10 días desde el tratamiento, recuperándose después entre 18-25 días
- Infecciones oportunistas: en ocasiones pueden ser graves
- Gastrointestinales: incluyen anorexia y náuseas o vómitos. La emesis es más probable después de dosis endovenosas elevadas y suele aparecer a las 8 horas de la administración, manteniéndose varios días después. Menos frecuentes son dolor abdominal, diarrea, ulceraciones de la mucosa oral o colitis hemorrágica
- Urinarias: cistitis hemorrágica. Puede producirse después de una única dosis elevada o como resultado de un tratamiento prolongado. La toxicidad de la ciclofosfamida sobre la vejiga se atribuye a los efectos irritantes de uno de los metabolitos, la acroleína, sobre la mucosa
- Trastornos gonadales: Puede ocasionar infertilidad. Las mujeres tratadas con ciclofosfamida pueden cesar de menstruar. Una vez suspendida la medicación, estas funciones se suelen recuperar
- Dermatológicas: la ciclofosfamida puede ocasionar alopecia reversible y fragilidad capilar
- Pulmonares: se han comunicado casos de neumonitis intersticial que pueden ser fatales
- Cardiotoxicidad: los principales efectos ocurrieron con dosis altas de ciclofosfamida y fueron miocarditis, necrosis miocárdica difusa y pericarditis
- Neoplasias: en los 5 primeros años de tratamiento no se ha visto mayor incidencia de enfermedades malignas. Sin embargo, se objetiva un aumento de éstas en el período entre los 5-15 años desde el comienzo del tratamiento, afectando a tracto urinario, piel y médula ósea (aumento del riesgo de linfomas y leucemias). El riesgo de neoplasias parece ser proporcional a la dosis acumulada, aumentando considerablemente con dosis mayores de 30 gramos

Abatacept modula selectivamente la señal coestimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28, mediante su unión específica a CD80 y CD86.

#### **Indicaciones**

Abatacept, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejora de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Abatacept, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMES incluyendo al menos un inhibidor del TNF. No se ha estudiado en niños menores de 6 años.

#### **Precauciones antes de la administración**

Las contraindicaciones absolutas para la administración de abatacept son la hipersensibilidad al princi-

pio activo o a alguno de los excipientes y las infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas. No se observó aumento de tuberculosis en los ensayos controlados, sin embargo los pacientes deben ser examinados para descartar tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento para iniciar la quimioprofilaxis con isoniazida, similar a las recomendaciones para otro tratamiento biológicos (tabla 5)<sup>(11)</sup>. Puede, además, existir una reactivación de hepatitis B durante el mismo.

No debe iniciarse el tratamiento con abatacept en pacientes con infecciones activas hasta que no estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de abatacept en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o afecciones subyacentes que puedan predisponerles a las infecciones.

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con el tratamiento con abatacept o antes de 3 meses desde su interrupción.

En pacientes ancianos (mayores de 65 años) no se requiere ajuste de dosis, sin embargo, debido a la mayor incidencia de infecciones y neoplasias malignas en este grupo de población en general, se debe tener precaución durante el tratamiento.

No existe experiencia en niños menores de 6 años, así como en pacientes embarazadas y durante la lactancia. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces



Tabla 5: **Prueba de la tuberculina<sup>(11)</sup>**

- Antes de iniciar el tratamiento con un tratamiento biológico o inmunosupresor, es necesario realizar todas las pruebas y exámenes necesarios para diagnosticar una tuberculosis latente. Se considerará que la prueba cutánea de tuberculina ha dado un resultado positivo a partir de una induración mayor o igual a 5 mm.
- En caso de obtenerse un resultado negativo en la prueba cutánea de tuberculina, ésta se repetirá transcurrida una semana ("booster"). La lectura de esta segunda prueba se considerará resultado válido.
- Se administrará quimioprofilaxis en cualquiera de las situaciones siguientes:
  - Mantoux positivo (>5mm) en la primera o segunda prueba.
  - Mantoux negativo (<5mm) en ambas pruebas y placa de tórax con lesiones sugestivas de infección tuberculosa.
  - Mantoux negativo (<5mm) en ambas pruebas, placa de tórax normal, pero el paciente refiere contacto estrecho con un paciente diagnosticado de tuberculosis activa.
- La profilaxis con isoniazida se administrará durante 9 meses y no se realizará tratamiento con el fármaco inmunosupresor o biológico hasta que el paciente haya recibido un mes de quimioprofilaxis.

hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento, así como evitar la lactancia durante ese periodo de tiempo. No existen estudios sobre el posible efecto de abatacept sobre la fertilidad humana.

No se recomienda su uso en combinación con agentes bloqueantes del TNF debido al aumento de infecciones en general y de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con bloqueantes del TNF y placebo. No existe evidencia suficiente que determine la seguridad y eficacia del abatacept en asociación con anakinra o rituximab. Mientras se lleva a cabo la transición del tratamiento con un antagonista del TNF a abatacept, los pacientes deben estar bajo vigilancia por si hubiera signos de infección.

Se tendrá precaución en la administración del tratamiento en pacientes con procesos autoinmunes, como enfermedades desmielinizantes, por el riesgo teórico de empeoramiento de los mismos.

Se llevará precaución con los pacientes que requieren una ingesta controlada de sodio, debido a que el preparado de abatacept contiene 1,5 mmol (34,5 mg) de sodios por dosis máxima de 4 viales (0,375 mmol ó 8,625 mg de sodio por vial).

Por lo tanto, se aconseja la realización de un control analítico con hemograma, función renal, ionograma, función hepática, sedimento de orina, aclaramiento de creatinina, un test de embarazo a las pacientes en edad fértil así como una radiografía de tórax, un Mantoux + Booster y unas serologías víricas (VHB, VHC, VIH) a todo paciente que vaya a iniciar el tratamiento con abatacept.

### Forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.

Cada vial contiene 250 mg de abatacept y cada ml contiene 25 mg de abatacept después de la reconstitución. Como excipiente contiene sodio 0,375 mmol por vial. El polvo para concentrado para solución para perfusión se presenta en forma compacta o fragmentada de color blanco o blanquecino. Cada vial de 250 mg de abatacept se reconstituye, en condiciones asépticas, con 10 cc de agua para preparaciones inyectables utilizando jeringuilla sin silicona que se incluye con cada vial y una aguja de calibre 18-21, e inmediatamente después se diluye hasta 100 ml con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). No debe mezclarse con otros fármacos ni administrar simultáneamente con otros medicamentos en la misma vía intravenosa. No debe usarse con jeringuillas siliconizadas.

El vial cerrado tiene un periodo de validez de 3 años, debe conservarse en nevera (2°C-8°C) en el embalaje original para protegerlo de la luz. Después de la reconstitución se ha demostrado una estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 2°C-8°C. Desde el punto de vista microbiológico la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente. Después de la dilución se ha demostrado que cuando la solución reconstituida se diluye inmediatamente, la estabilidad química y física en uso de la solución de perfusión diluida se mantiene durante 24 horas entre 2°C-8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente.

No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en combinación con otros FAMES, corticosteroides, salicatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o analgésicos.

Tabla 6. **Dosis de abatacept según peso del paciente**<sup>(10)</sup>

Peso del paciente	Dosis	Número viales
< 60 kg	500 mg	2
≥60 kg hasta ≤100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

En adultos se administra como perfusión intravenosa de 30 minutos a la dosis que se especifica en la tabla 6. No se necesita ajuste de dosis en pacientes ancianos. Tras la administración inicial, se administrará 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas.

En pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años la dosis recomendada de abatacept para la artritis juvenil idiopática que pesan menos de 75 kg es de 10mg/kg, según el peso corporal del paciente en cada administración. Para pacientes pediátricos que pesan 75 kg o más, se debe administrar abatacept siguiendo el régimen posológico de adultos, sin exceder la dosis máxima de 1000 mg. Se debe administrar como perfusión intravenosa de 30 minutos. Tras la administración inicial, abatacept se debe administrar 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces cada 4 semanas. La seguridad y eficacia de abatacept no se ha estudiado en niños menores de 6 años de edad y por lo tanto, no se recomienda el uso de abatacept en niños menores de 6 años.

Abatacept no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y hepática por lo que no pueden hacerse recomendaciones de dosis.

Si no se produce respuesta a abatacept durante 6 meses de tratamiento, se deben considerar los posibles beneficios de continuar el tratamiento, los riesgos conocidos y potenciales, y las alternativas terapéuticas.

Previo a la administración de cada una de las dosis valoraremos clínicamente al paciente para descartar síntomas y/o signos de infección, así como un recuento articular (articulaciones dolorosas y tumefactas), escala visual analógica del dolor, evaluación global del paciente y del médico. Además realizaremos un control analítico con hemograma, bioquímica con glucemia, función hepática, renal e iones séricos, sedimento de orina y aclaramiento de creatinina, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), Factor reumatoide, ANAs y anti-DNAs.

### Precauciones tras la administración

En los ensayos clínicos con abatacept controlados con placebo, se notificaron reacciones adversas al medicamento en un 52,2% de los pacientes tratados con abatacept (tabla 7). La proporción de éstos que suspendieron el tratamiento por esta causa fue del 3,4%. Se produjo una interrupción del tratamiento debido a una reacción aguda relacionada con la perfusión en un 0,4% de los pacientes que recibían abatacept. En raras ocasiones se han notificado reacciones anafilácticas. Se debe tener especial cuidado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a abatacept o a cualquiera de los excipientes. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con abatacept e iniciarse un tratamiento apropiado.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con abatacept deben ser monitorizados estrechamente. Si un paciente desarrolla una infección grave, debe interrumpirse la administración de abatacept.

Los pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC) tratados con abatacept desarrollaron reacciones adversas al medicamento con más frecuencia que los tratados con placebo (51,4% frente al 47,1%, respectivamente), como reagudización EPOC y bronquitis, por lo que la monitorización de estos pacientes durante y tras el tratamiento con abatacept convendría que fuera más rigurosa.

La terapia inmunosupresora, como abatacept, puede asociarse con leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que si se producen síntomas neurológicos sugestivos de ésta se debe interrumpir el tratamiento con abatacept e hincar medidas diagnósticas adecuadas.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, el tratamiento con abatacept no provocó aumento en la formación de autoanticuerpos, como anticuerpos antinucleares y anti-DNAs, con respecto a placebo. En conjunto, no hubo correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas, sin poder realizar una valoración definitiva debido al escaso número de pacientes que desarrollaron anticuerpos.

El preparado de abatacept contiene maltosa, por lo que puede dar lugar a falsas lecturas de glucosa elevada en sangre el día de la perfusión con los sistemas de control basados en la Glucosa Deshidrogenada Pirroloquinolinequinona (GDH PQQ). Se debe aconsejar a los pacientes que requieran control glucémico que utilicen métodos como la prueba de la Glucosa Deshidrogenada Nicotina Adenina Dinucleotido (GDH NAD), la Glucosa Oxidasa, o la Glucosa Hexokinasa.

Tabla 7: **Reacciones adversas del abatacept en ensayos controlados con placebo<sup>(10)</sup>**

(muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100, < 1/10$ ; poco frecuentes  $\geq 1/1000, < 1/100$ ; raras  $\geq 1/10000, < 1/1000$ ; muy raras  $< 1/10000$ )

- 1) Exploraciones complementarias:
  - Frecuentes: aumento de presión arterial, aumento de transaminasas.
  - Poco frecuentes: descenso presión arterial, aumento de peso.
- 2) Trastornos cardíacos:
  - Poco frecuentes: taquicardia, bradicardia, palpitaciones.
- 3) Trastornos de sangre y sistema linfático:
  - Poco frecuentes: trombocitopenia, leucopenia.
- 4) Trastornos de sistema nervioso.
  - Muy frecuentes: cefaleas.
  - Frecuentes: mareos.
  - Poco frecuentes: parestesias.
- 5) Trastornos oculares:
  - Poco frecuentes: conjuntivitis, disminución de la agudeza visual.
- 6) Trastornos del oído y laberinto:
  - Poco frecuentes: vértigo.
- 7) Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
  - Frecuentes: tos.
- 8) Trastornos gastrointestinales:
  - Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia.
  - Poco frecuentes: gastritis, úlceras bucales, estomatitis aftosa.
- 9) Trastornos de piel y tejido subcutáneo:
  - Frecuentes: erupción cutánea (incluyendo dermatitis).
  - Poco frecuentes: aumento de tendencia a la aparición de cardenales, alopecia, piel seca.
- 10) Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
  - Poco frecuentes: artralgia, dolor en las extremidades.
- 11) Infecciones e infestaciones:
  - Frecuentes: infección de vías respiratorias inferiores (incluyendo bronquitis), infección de vías urinarias, herpes simple, infección de vías respiratorias superiores (incluyendo traqueítis, nasofaringitis), rinitis.
  - Poco frecuentes: infección dental, úlceras cutáneas infectadas, onicomicosis.
- 12) Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos):
  - Poco frecuentes: carcinoma de células basales.
- 13) Trastornos vasculares:
  - Frecuentes: hipertensión, rubor.
  - Poco frecuentes: hipotensión, sofocos.
- 14) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:
  - Frecuentes: fatiga, astenia.
  - Poco frecuentes: síndrome pseudogripal.
- 15) Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
  - Poco frecuentes: amenorrea.
- 16) Trastornos psiquiátricos:
  - Poco frecuentes: depresión, ansiedad.

Se desconoce el posible papel de abatacept en el desarrollo de neoplasias malignas, incluido el linfoma, en seres humanos. El número de neoplasias observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo fue coherente con lo esperado en la población con artritis reumatoide ajustada por edad y sexo.

Las reacciones adversas en 190 pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil poliarticular fueron similares en cuanto a tipo a las observadas en adultos a excepción de la pirexia que fue notificada en pacientes pediátricos. Los tipos de infección fueron similares a la población pediátrica ambulatoria, resolviéndose sin secuelas. Las reacciones relaciona-



das con la perfusión eran compatibles con los tipos de reacciones relatadas en adultos. La positividad de anticuerpos anti-abatacept fueron por lo general transitorios y de título bajo, sin existir asociación con el tratamiento concomitante o no con metotrexato. La presencia de anticuerpos no se asoció con reacciones adversas, reacciones a la perfusión, ni cambios en la eficacia o concentraciones de abatacept en suero. No se presentaron reacciones a la perfusión al reiniciar el tratamiento con abatacept tras 6 meses de retirada.

Se han administrado dosis de hasta 50 mg/kg sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente para observar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y aplicar el tratamiento sintomático adecuado.

### **BELIMUMAB**

(Benlysta® 120 mg, 400 mg)<sup>(12,13)</sup>

#### **Introducción**

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 $\lambda$  que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Benlysta bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. No se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, inhibe la supervivencia de las células B incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Los niveles de BLyS se encuentran elevados en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y otras enfermedades autoinmunes. Existe una asociación entre los niveles plasmáticos de BLyS y la actividad de la enfermedad de LES. No se conoce completamente la contribución relativa de los niveles de BLyS a la fisiopatología de LES.

#### **Indicaciones**

Benlysta está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar.

#### **Precauciones antes de la administración**

Las contraindicaciones absolutas para la administración de belimumab son la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes y no se recomienda su uso en:

- lupus del sistema nervioso central activo grave;
- nefritis lúpica activa grave;

- VIH;
- pacientes con antecedentes de infección activa por virus de hepatitis B o C;
- hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl);
- antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

No se recomienda el uso de belimumab en pacientes de edad avanzada (>65 años) a menos que los beneficios esperados superen los riesgos, no siendo necesaria ajustar la dosis en estos casos.

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la ausencia de datos. No existen datos suficientes sobre el uso de belimumab en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran un ajuste de dosis.

No existen datos disponibles sobre el uso de belimumab en pacientes <18 años.

Belimumab no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos que actúan sobre la célula B o con ciclofosfamida intravenosa.

El mecanismo de acción de belimumab podría aumentar el riesgo potencial de desarrollar infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Los médicos deberán tener precaución cuando consideren su uso en pacientes con infecciones crónicas o antecedentes de infección recurrente. Los pacientes que reciben tratamiento para infecciones crónicas no deben iniciar el tratamiento con belimumab.

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que belimumab, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas de virus vivos a pacientes que recibieron belimumab. Dado el mecanismo de acción de este fármaco, puede interferir con la respuesta a la inmunización. Se desconoce la eficacia de la vacunación simultánea en pacientes que reciben belimumab. Datos limitados sugieren que no afecta significativamente la capacidad para mantener una respuesta inmune protectora a la inmunización recibida antes de la administración de belimumab.

Los medicamentos inmunomoduladores, incluyendo belimumab, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con belimumab en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna (especialmente en los 5 años previos, a excepción de aquellos con cáncer de células basales

o de células escamosas de la piel o cáncer de cuello de útero completamente extirpado o que hayan sido tratados adecuadamente.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con belimumab y al menos durante 4 meses tras finalizar el último tratamiento. No debe utilizarse belimumab durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Dado que los anticuerpos maternos (IgG) se excretan en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con belimumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. No existen datos suficientes sobre los efectos del belimumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de belimumab deben tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran uso de su juicio, habilidades motoras o cognitivas.

Benlysta contiene menos de 23 mg de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Por lo tanto, se aconseja la realización de un control analítico con hemograma, función renal, ionograma, función hepática, sedimento de orina, aclaramiento de creatinina, inmunoglobulinas, un test de embarazo a las pacientes en edad fértil así como una radiografía de tórax, un Mantoux + Booster y unas serologías víricas (VHB, VHC, VIH) a todo paciente que vaya a iniciar el tratamiento con belimumab.

### Forma de administración

El tratamiento con Benlysta debe ser iniciado y supervisado por un médico cualificado con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de LES. Las perfusiones deben administrarse por un profesional sanitario cualificado con experiencia en la administración de tratamiento por perfusión. Además, debe administrarse en un entorno que disponga de recursos para el manejo de reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión de forma inmediata.

Antes de la perfusión de belimumab puede administrarse premedicación incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético.

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas. El vial monodosis de 120 mg de belimumab se reconstituye con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables, y el vial de 400 mg con 4,8 ml de agua, para obtener una concentración final de 80 mg/ml de belimumab. Proteger la solución reconstituida de la luz solar y conservarse en

nevera entre 2°C-8°C. Tras la reconstitución, se extrae un volumen de 1,5ml o 5 ml de cada vial, respectivamente. El medicamento reconstituido es diluido a 250 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección. Las soluciones intravenosas de glucosa al 5% son incompatibles con belimumab y no deben usarse. El tiempo total desde la reconstitución hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas, pudiéndose conservar en nevera entre 2°C- 8°C o a temperatura ambiente (entre 15°C- 25°C).

La dosis recomendada es de 10mg/kg peso los días 0, 14 y 28, y posteriormente a intervalos de 4 semanas. Se administra por perfusión intravenosa durante 1 hora, y debe ser reconstituido y diluido antes de la administración. No debe administrarse como un bolo intravenoso ni simultáneamente en la misma vía con otros agentes. La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. Debe interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta una potencial reacción adversa que ponga en riesgo su vida.

### Precauciones tras la administración

La condición del paciente debe evaluarse continuamente tras el inicio del tratamiento con belimumab. La interrupción del tratamiento debe valorarse si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

La administración de Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión hasta en un 17% de los pacientes, más frecuentemente durante las primeras dos perfusiones y tienden a disminuir con las perfusiones subsiguientes. En caso de reacción grave, la administración de belimumab debe interrumpirse y administrarse un tratamiento médico adecuado.

Las reacciones adversas más frecuentes (>10% de los pacientes tratados) fueron náuseas, diarrea y pirexia. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento en los ensayos clínicos debido a reacciones adversas fue del 7%. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla 8.

Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentran en tratamiento con belimumab deben ser estrechamente monitorizados. Se desconoce el riesgo de utilizar este tratamiento en pacientes con tuberculosis activa o latente. Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con belimumab en los ensayos clínicos y que fueron por lo menos un 1% más frecuentes que en los pacientes con placebo fueron: nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis y

Tabla 8: **Reacciones adversas de pacientes con LES tratados con belimumab<sup>(13)</sup>**

(muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ))

- 1) Infecciones e infestaciones:
  - Frecuentes: bronquitis, gastroenteritis vírica, cistitis, faringitis, nasofaringitis.
- 2) Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
  - Frecuentes: Leucopenia.
- 3) Trastornos del sistema inmunológico:
  - Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad.
  - Poco frecuentes: reacción anafiláctica, angioedema.
- 4) Trastornos psiquiátricos:
  - Frecuentes: depresión, insomnio.
- 5) Trastornos del sistema nervioso:
  - Frecuentes: migraña.
- 6) Trastornos gastrointestinales:
  - Muy frecuentes: diarrea, náusea.
- 7) Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
  - Poco frecuentes: urticaria, erupción cutánea.
- 8) Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
  - Frecuentes: dolor en las extremidades.
- 9) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
  - Frecuentes: reacciones relacionadas con la perfusión, pirexia.

gastroenteritis vírica. Las infecciones graves se produjeron en el 5% de los pacientes y las que condujeron a la interrupción del tratamiento en el 0,6%.

Los pacientes obesos (IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) tratados con belimumab presentan tasas más altas de náusea, vómitos y diarrea en comparación con los pacientes con peso normal (IMC  $\geq 18,5$  a  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

Los medicamentos inmunomoduladores, incluyendo belimumab, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera continuar el tratamiento con belimumab en pacientes que desarrollan neoplasia maligna, a excepción de aquellos con cáncer de células basales o de células escamosas de la piel o cáncer de cuello de útero completamente extirpado o que hayan sido tratados adecuadamente.

En el caso de una sobredosis accidental, los pacientes deben ser observados cuidadosamente y se les administrará cuidados de apoyo, según corresponda.

### **INFLIXIMAB**

(Remicade® 100mg)<sup>(14)</sup>

#### **Introducción**

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un ADN recombinante, forma-

do por genes de origen humano y murino<sup>(15)</sup>. Administrado endovenoso tiene una distribución predominantemente dentro del compartimento vascular. Las vías de eliminación no se han caracterizado. No se observan diferencias relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución del fármaco.

Su mecanismo de acción consiste en la unión y neutralización del factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNF $\alpha$ ), tanto a la forma homotrimérica transmembrana como a la monomérica, logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediante la formación de complejos inmunes infliximab-TNF $\alpha$  que son responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes proinflamatorios como la IL-6 y la proteína C reactiva.

#### **Indicaciones**

##### *Artritis Reumatoide*

En combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

- Pacientes con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
- Pacientes con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAMES.

### *Espondilitis anquilosante*

Indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, en pacientes que presentan síntomas axiales graves, incremento en los marcadores serológicos de la actividad inflamatoria y que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional (FAMES).

### *Artritis psoriásica*

Indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no ha sido adecuada. Deberá administrarse en combinación con metotrexato o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado el éste.

### **Precauciones antes de la administración**

La administración de infliximab se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Las perfusiones deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes se les debe entregar una hoja informativa de posibles efectos adversos y la tarjeta de alerta especial, así como una hoja informativa para el médico de atención primaria y otras especialidades (urgencias). El paciente debe firmar el consentimiento informado previo a la administración del fármaco.

Las contraindicaciones absolutas para su administración son la hipersensibilidad al fármaco o proteínas murinas, el embarazo y la lactancia, la sepsis o infección activa crónica o localizada (sepsis, abscesos e infecciones oportunistas), con especial atención a la posible infección o contacto con tuberculosis, y los antecedentes personales de insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA).

Se tendrá precaución en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, recomendando que se evite la exposición a factores de riesgo potenciales para las mismas. Se han observado infecciones por tuberculosis, bacterianas, fúngicas invasivas y otras oportunistas, en algunos casos con desenlace fatal. No se recomienda la combinación con anakinra ni con otros fármacos biológicos por el aumento en el número de infecciones graves.

En pacientes portadores crónicos de la hepatitis B, se deberá evaluar y controlar adecuadamente

antes del inicio y durante el tratamiento con infliximab por una posible reactivación del virus.

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab se debe evaluar la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva (latente) con una detallada historia clínica con antecedentes personales de TBC o posible contacto, y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se realizará la prueba cutánea de la tuberculina (Mantoux  $\pm$  Booster) y radiografía de tórax, anotándolo en la tarjeta de alerta para el paciente. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con infliximab. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva se debe iniciar un tratamiento profiláctico para la misma con Isoniazida 300 mg/día (asociado a vitamina B6) durante 9 meses y al menos 1 mes antes del inicio del tratamiento con infliximab, considerándose cuidadosamente el beneficio/riesgo de la terapia con infliximab (tabla 5)<sup>(11)</sup>.

Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasias, así como en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Se revisará el riesgo y los beneficios para los pacientes con displasia de nuevo diagnóstico y se considerará de forma individualizada la interrupción de la terapia.

En pacientes con enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición, se considerará cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con infliximab antes del inicio de la terapia.

No se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo ni durante la lactancia (no deben amamantar durante al menos 6 meses después del tratamiento con infliximab). Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con infliximab.

Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes con antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

No hay datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismo vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos

en pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, por lo que no se recomienda la administración concomitante de éstas. Se recomienda la vacunación para la gripe y neumococo previo a la administración del tratamiento.

Por lo tanto, se aconseja la realización de una radiografía de tórax, un Mantoux ± Booster, un electrocardiograma y unas serologías víricas (VHB, VHC, VIH) a todo que vaya a iniciar el tratamiento con infliximab, así como un test de embarazo a las pacientes en edad fértil.

### Forma de administración

La ampolla de 100 mg de infliximab se administra diluida en 250 cc de solución para perfusión 0,9% de cloruro sódico por vía intravenosa en adultos >18 años en todas las indicaciones aprobadas.

Previo a la administración de cada una de las dosis valoraremos clínicamente al paciente para descartar síntomas y/o signos de infección, así como un recuento articular (articulaciones dolorosas y tumefactas), escala visual analógica del dolor, evaluación global del paciente y del médico. Además realizaremos un control analítico con hemograma, bioquímica con función hepática y renal, sedimento de orina y aclaramiento de creatinina, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), Factor reumatoide, ANAs y anti-DNAs.

### Artritis Reumatoide

infiximab debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

Pacientes no tratados previamente con infliximab: 3 mg/Kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 3 mg/Kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

En pacientes con artritis reumatoide seleccionados cuidadosamente que han tolerado 3 perfusiones iniciales de 2 horas de infliximab y que están en tratamiento concomitante con metotrexato, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora (tabla 9)<sup>(17)</sup>. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg.

La respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta parcial se puede aumentar la dosis del FAME asociado y/o adelantar la dosis a 6 semanas. Si la respuesta es inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en

Tabla 9: **Protocolo de administración de infliximab en infusión corta**<sup>(17)</sup>

- 1) Exclusión de pacientes con antecedentes de alergias o reacciones infusionales. Obtener vía venoso. Monitorización de constantes vitales.
- 2) Cálculo de la dosis de infliximab según el peso del paciente. Preparación de la infusión.
- 3) Monitorización de constantes vitales cada 30 minutos durante la infusión:
  - Primera hora infusión: infusión de 10 ml en 15 minutos. Aumentar la infusión 125-300 ml/h hasta completar la primera hora.
  - Alternativa: 100 ml/h en 15 minutos, 300 ml/h en 45 minutos.

intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis. Tras la retirada del tratamiento, si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. Reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de toma del medicamento menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de fármaco de más de 16 semanas.

### Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

### Artritis psoriásica

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6



Tabla 10: **Manejo de reacciones infusionales durante el tratamiento con infliximab<sup>(17)</sup>**

- A) *Reacciones infusionales no leves*: caída de la presión arterial diastólica < 20 mmHg con /sin náuseas y con/sin otros síntomas como cefalea.
- B) *Reacciones infusionales severas*: caída de la presión arterial diastólica > 20 mmHg, con/sin broncoespasmo y con/sin rash.
- C) *Reacción anafiláctica*: prurito, urticaria, angioedema, distrés respiratoria, hipotensión y/o dolor abdominal inmediatamente o en las primeras 24 horas tras la infusión.
- 1) *Sin reacciones infusionales*: observación durante 1 hora tras la finalización de la administración.
- 2) *Reacciones infusionales leves*: disminuir o interrumpir la infusión al menos 30 minutos, manteniendo la vía venosa y la hidratación del paciente, y valorar la necesidad de administrar hidrocortisona 100 mg intravenosa, antihistamínicos y/o paracetamol. Una vez resuelta la reacción, reanudar la infusión a menor velocidad. Para las siguientes infusiones, considerar la velocidad de la infusión y el pre-tratamiento con hidrocortisona 100 mg intravenosos y/o antihistamínicos.
- 3) *Reacciones infusionales severas, reacción anafiláctica y en reacciones infusionales leves que no se resuelven con las medidas anteriores o empeoran*: interrumpir la infusión y mantener la vía venosa y la hidratación del paciente. Administrar hidrocortisona 100 mg intravenoso, antihistamínicos y, si es necesario, broncodilatadores, adrenalina y/o oxígeno. Si empeoramiento, interrupción del tratamiento con infliximab. Para las siguientes infusiones, considerar la velocidad de la infusión y el pre-tratamiento con hidrocortisona 100 mg intravenosos y/o antihistamínicos.

semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. La seguridad y eficacia de la readministración que no sea cada 8 semanas no se ha establecido.

Si se producen reacciones agudas durante la perfusión, ésta se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia (adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial). Los anticuerpos frente a infliximab que se pueden desarrollar se han asociado a un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión y a una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de infliximab.

### Precauciones tras la administración

A todos los pacientes a los que se les administre infliximab se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la misma. El manejo de las mismas se muestra en la tabla 10<sup>(16)</sup>.

En los estudios clínicos realizados, se observan reacciones adversas en el 57% de los pacientes con infliximab respecto al 36% en placebo. Aproximadamente un 3% tuvo que interrumpir el

tratamiento por efectos adversos (principalmente disnea, urticaria, cefaleas).

- RAM más frecuentes (1-10%): cefalea, vértigo, mareo, hipertensión, enrojecimiento facial, fatiga, dolor torácico, infecciones del tracto respiratorio y tracto urinario, náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, rash, prurito, urticaria, aumento de sudoración, sequedad cutánea, reacciones relacionadas con la infusión.
- Reacciones relacionadas con la infusión de infliximab en 19%, respecto 8% en el grupo placebo.
- Infecciones: 26% infliximab, 16% placebo. Infecciones graves alrededor del 4% tanto en el grupo tratamiento como en el grupo placebo.
- Anticuerpos humanos antiquméricos (HACA). Los pacientes que presentan estos anticuerpos son más susceptibles de experimentar reacciones infusionales, aunque esto disminuye cuando se administra conjuntamente con metotrexate.
- Anticuerpos antinucleares (ANA). Los pacientes con ANA positivos aumentaron de 43% a 57%. Aproximadamente un 17% de los pacientes desarrollan anticuerpos anti-dsDNA. En 2 pacientes se objetivó un síndrome lupus-like y 6 pacientes desarrollaron neoplasia, pero no se ha determinado que exista una asociación con el tratamiento.
- Hipersensibilidad retardada: Se observó en un estudio de 40 pacientes, de los cuales un 25% de pacientes que habían tomado infliximab por

enfermedad de Crohn presentó reacciones de hipersensibilidad retardada cuando nuevamente fueron tratados con infliximab después de 2 o 4 años. No se ha observado cuando el intervalo entre suspensión y readministración es menor de 14 semanas, por ello infliximab se puede readministrar en las 14 semanas después de la última perfusión, después de este tiempo se desconoce el riesgo de hipersensibilidad tardía.

- Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas: En estudios clínicos se detectaron 5 linfomas y 24 neoplasias que no fueron linfomas en 5706 pacientes tratados con infliximab. En el seguimiento de seguridad a 5 años se notificaron 5 casos de linfoma y 38 de neoplasias en 6234 pacientes. Desde 1998 hasta agosto del 2005 se han notificado 1909 casos de neoplasias, entre los que había 347 casos de linfomas, con una exposición estimada de 1909041 pacientes año desde la primera exposición.
- Insuficiencia cardíaca: Se observó una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg. También ha habido notificaciones poscomercialización raras de insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida, alguno de estos pacientes era menor de 50 años.
- Acontecimientos hepatobiliares: En ensayos clínicos se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST (ALT más frecuente que AST) en pacientes que recibían infliximab, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes inmunosupresores, la mayoría de ellas transitorias y sin progresión a daño hepático severo (elevaciones ALT >5 veces el límite superior de la normalidad en el 1%).

Los acontecimientos adversos notificados tras la comercialización del infliximab se muestran en la tabla 11<sup>(14)</sup>.

### RITUXIMAB

(Mabthera® 100 mg, 500 mg)<sup>(17)</sup>

#### Introducción

Rituximab, también conocido como anti-CD20 o IDEC.C2B, es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética. El anticuerpo es una inmunoglobulina IgG1 kappa que contiene secuencias variables de cadenas ligera y pesadas murínicas y secuencias de regiones constantes humanas. Se dirige selectivamente

a un subgrupo de linfocitos B que expresan CD20, por lo que no afecta a las células pluripotenciales, pro-B y plasmáticas. Produce una depleción de los linfocitos B periféricos de la circulación por tres mecanismos diferentes: lisis del linfocito B mediada por el complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y mediante la inducción de apoptosis o muerte celular programada in vivo.

#### Indicaciones

Rituximab, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide grave que han obtenido una respuesta insuficiente o no han tolerado otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

En todos los estudios publicados hasta la fecha, incluyendo ensayos clínicos y estudios observacionales con individuos no seleccionados, los pacientes seropositivos (para FR y/o anti-CCP) responden a rituximab con mayor probabilidad y más intensidad que los seronegativos. Dicha evidencia se ha confirmado tanto en pacientes con enfermedad inicial como con artritis reumatoide en ensayos clínicos y en la post-comercialización<sup>(18)</sup>.

#### Precauciones antes de la administración

Se administrará bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia y en un entorno donde se disponga de inmediato de medios de reanimación. Deben estar disponibles fármacos y medidas de tratamiento de soporte (noradrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides, líquidos i.v., vasopresores, oxígeno, broncodilatadores, paracetamol y otros) que se administrarán según esté indicado médicamente en caso de una reacción durante la infusión.

Las contraindicaciones absolutas son:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del preparado o a las proteínas murinas.
- Infecciones activas, graves y/o inmunodeficiencia grave.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA) o cardiopatía grave no controlada.

Se valorará cuidadosamente la administración de rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves. Se debe descartar la infección

Tabla 11: **Reacciones adversas de infliximab en notificaciones de post-comercialización<sup>(14)</sup>**

(frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ , incluidos casos aislados))

- Infecciones e infestaciones:
  - Raros: infecciones oportunistas (tuberculosis, micobacteriosis atípicas, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis, aspergilosis, listeriosis y candidiasis)
  - Muy raros: Salmonelosis, reactivación de la hepatitis B.
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):
  - Raros: linfoma de células T hepatoesplénico (pacientes adolescentes y adultos jóvenes con E. Crohn), linfoma (incluyendo linfoma no Hodgkin y E. Hodgkin).
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
  - Raros: Pancitopenia.
  - Muy raros: Anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmunológico:
  - Poco frecuentes: reacciones anafilácticas.
  - Raros: shock anafiláctico, enfermedad del suero, vasculitis.
- Trastornos del sistema nervioso:
  - Raros: Enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple y neuritis óptica); sdr. Guillain-Barré, neuropatías, insensibilidad, hormigueo, crisis convulsivas.
  - Muy raros: mielitis transversa.
- Trastornos cardíacos:
  - Raros: empeoramiento de insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca de nueva aparición.
  - Muy raros: derrame pericárdico.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
  - Raros: neumonitis intersticial/fibrosis.
- Trastornos gastrointestinales:
  - Raros: pancreatitis.
- Trastornos hepatobiliares:
  - Raros: hepatitis.
  - Muy raros: daño hepatocelular, ictericia, fallo hepático, hepatitis autoinmune.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
  - Raros: vasculitis (principalmente cutánea).
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
  - Frecuentes: reacciones relacionadas con la perfusión.

tuberculosa activa o el contacto con tuberculosis, adoptando las medidas terapéuticas o profilácticas en cada caso si fuera necesario de forma similar a otros tratamientos biológicos (tabla 5)<sup>(11)</sup>.

En pacientes con antecedentes conocidos de episodios cardíacos, antes del tratamiento con rituximab debe considerarse el riesgo de una complicación cardiovascular como consecuencia de una reacción a la infusión. Es preciso monitorizar cuidadosamente a los pacientes con cardiopatías o neumopatías preexistentes o antecedentes de acontecimientos adversos cardiopulmonares clínicamente significativos.

No debe administrarse en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes ancianos  $> 65$  años.

Treinta minutos antes de cada infusión es preciso administrar premedicación intravenosa (metilprednisolona 100 mg + paracetamol 1 g + dexclorfeniramina 5 mg + cloruro sódico 50 cc), para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión. Dado que durante la infusión puede darse hipotensión, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento antihipertensivo durante 12 horas antes del tratamiento.

Durante el tratamiento con Rituximab se puede continuar con el tratamiento base de glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. No está recomendado el uso concomitante con otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoide.

Los pacientes que estén siendo considerados para el tratamiento con Rituximab deberán cumplir la vacunación de los adultos contra las enfermedades infecciosas según las directrices locales/nacionales. Éstas deberán finalizar por lo menos cuatro semanas antes de la primera administración de Rituximab. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a pacientes con depleción de linfocitos B.

Rituximab no debería administrarse en una mujer embarazada, ya que la IgG atraviesa la barrera placentaria pudiendo provocar en el feto depleción de células B, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Durante el tratamiento y hasta 12 meses después del tratamiento, las mujeres en edad fértil deberían utilizar métodos contraceptivos eficaces. Tampoco las mujeres tratadas con Rituximab deberían amamantar a sus hijos durante el tratamiento ni durante los 12 meses siguientes, ya que la IgG materna se elimina en la leche aunque se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna.

Por lo tanto, previo a la administración del tratamiento se realizará una radiografía de tórax, Mantoux + Booster, electrocardiograma, test de embarazo en mujeres en edad fértil, hemograma, bioquímica con función hepática y renal, sedimento de orina, aclaramiento de creatinina y de forma opcional las inmunoglobulinas y las poblaciones linfocitarias CD19.

#### Forma de administración

La solución preparada de MabThera debe administrarse como perfusión intravenosa empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en perfusión rápida o en bolo intravenoso. La solución preparada de rituximab es física y químicamente estable durante 24 horas a 2°C-8°C y, posteriormente, durante 12 horas a temperatura ambiente.

MabThera se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles y sin conservantes. Se debe extraer, bajo condiciones asépticas, la cantidad necesaria de rituximab y diluir dentro de una bolsa de perfusión que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección o de D-Glucosa al 5% en solución acuosa, hasta una concentración calculada de rituximab de 1 a 4 mg/ml.

En Artritis reumatoide, el Rituximab se administra en ciclos de tratamiento. Cada ciclo de tratamiento consta de dos infusiones intravenosas de 1000 mg, diluidas en cloruro sódico 0,9% ó dextrosa al 5% en agua (concentración calculada

Tabla 12: **Protocolo infusión del Rituximab**<sup>(17)</sup>

<b>PRIMERA INFUSIÓN (tiempo mínimo 4 h y 15 min):</b>	
<b>Tiempo (minutos)</b>	<b>Velocidad de infusión (ml/h)</b>
0-30	12
31-60	24
61-90	38
91-120	50
121-150	62
151-180	75
181-210	88
211-240	100
241-255	100
<b>SEGUNDA INFUSIÓN (tiempo mínimo 3 h y 30 min):</b>	
<b>Tiempo (minutos)</b>	<b>Velocidad de infusión (ml/h)</b>
0-30	24
31-60	50
61-90	75
91-120	88
121-150	100
151-180	100
181-95	100

de rituximab 1-4 mg/ml), separadas por dos semanas (tabla 12)<sup>(17)</sup>.

- *Primera infusión de cada ciclo:* el ritmo inicial recomendado es de 50mg/hora. Después de los 30 primeros minutos, puede aumentarse en incrementos de 50mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/h.
- *Segunda infusión de cada ciclo:* si el paciente tolera bien la primera infusión, las dosis ulteriores de Rituximab pueden infundirse a un ritmo inicial de 100mg/h y aumentarse en incrementos de 100mg/h a intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 400mg/h.

Se debe realizar una monitorización de constantes durante la infusión de Rituximab (tensión arterial, temperatura axilar, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria) cada 15 minutos durante la primera hora y posteriormente cada hora.

En pacientes que desarrollan reacciones a la infusión (sobre todo disnea grave, broncoespas-

mo o hipoxia) se interrumpirá de inmediato la infusión y no se reiniciará hasta la resolución completa de todos los síntomas. Acto seguido puede reanudarse, inicialmente a una tasa no mayor del 50% del ritmo previo. Si reaparecen las mismas reacciones adversas graves, la decisión de interrumpir el tratamiento debe considerarse caso por caso. Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión suelen responder a una disminución del ritmo. Éste puede aumentarse cuando se resuelvan los síntomas.

### Precauciones tras la administración

La actividad de la enfermedad se debe monitorizar periódicamente. Se monitorizarán los pacientes clínica y analíticamente mediante hemograma, bioquímica con función renal y hepática, aclaramiento de creatinina, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), y de forma opcional las inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias CD19.

Los datos obtenidos a partir de 1039 pacientes con Artritis reumatoide expuestos a Rituximab indican que en general es bien tolerado. La mayor parte de efectos adversos son de intensidad leve o moderada.

La incidencia de reacciones a la infusión, que se relacionan con la liberación de citoquinas y/o mediadores químicos, disminuye con las infusiones posteriores, hasta un 2% después de la segunda perfusión, siendo la mayoría de ellas de intensidad leve o moderada. La premedicación con glucocorticoides i.v. reduce tanto la incidencia como la gravedad de las reacciones a la infusión. Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de rituximab o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides.

Algunos pacientes después del primer ciclo de tratamiento han desarrollado anticuerpos anti-químicos humanos (HACA), que puede asociarse con un agravamiento de las reacciones relacionadas con la perfusión o con reacciones alérgicas después de la segunda perfusión de los ciclos siguientes. Además, podría relacionarse con fallo en la depleción de células B después de recibir más ciclos de tratamiento. Por tanto, el balance beneficio/riesgo de la terapia con rituximab debe ser cuidadosamente considerado antes de administrar los siguientes ciclos de MabThera. Si se considera repetir un ciclo de tratamiento, no se debe administrar a intervalos menores de 16 semanas.

En los ensayos clínicos, la incidencia de infecciones se aproximó a 0,9 por paciente-año en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones clínicamente significativas, con algunos casos mortales, llegó al 0,05 por paciente-año. Además, los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas y debido a la experiencia limitada con ciclos repetidos de tratamiento, están en curso evaluaciones de la tolerancia a largo plazo, no pudiéndose excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento, aunque los datos existentes no parecen sugerirlo.

No hay datos suficientes en los estudios clínicos para valorar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF) tras la terapia con Rituximab. En 110 pacientes que recibieron terapia con otros FAMEs y/o anti-TNF después de rituximab, tras 4-6 meses de la terapia con MabThera mientras persistía la depleción de células B periféricas, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes fue de 7,8 por 100 pacientes-año.

Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento con rituximab. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con MabThera, en estos pacientes debe ser re-evaluado el riesgo potencial de infecciones.

La concentración de inmunoglobulinas (principalmente IgM) tiene tendencia a disminuir después del tratamiento con Rituximab, aunque en general permanece en los límites normales durante las 24 semanas. Puede observarse una variación individual pero no se ha detectado una relación entre unas concentraciones séricas bajas y un mayor riesgo de infección. La inmunidad adquirida queda conservada.

El uso de rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se han notificado casos muy poco frecuentes de LMP tras el uso de rituximab para el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico y Vasculitis. Estos casos incluyen a pacientes con múltiples factores de riesgo de LMP, incluyendo enfermedad subyacente y terapia inmunosupresora o quimioterapia a largo plazo. Se debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuida acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden



detectar síntomas de los que el paciente no es consciente. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de MabThera hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP neurológica (por ejemplo: síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos), considerando la indicación de consulta con Neurología. Si existe alguna duda, además de la evaluación, deberá considerarse un estudio de imagen de resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con rituximab permanentemente. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la suspensión del tratamiento puede llevar a una estabilización clínica o a una mejoría del desenlace clínico.

No existen datos sobre la seguridad de rituximab en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En los ensayos clínicos se notificaron acontecimientos cardiacos en el 11% de los pacientes, sobre todo en aquellos pacientes con isquemia miocárdica preexistente presentándose como exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, en estos pacientes se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar rituximab y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento.

No hay datos relativos al uso de las vacunas en pacientes mientras persista la depleción de linfocitos B después del tratamiento con rituximab.

No existe experiencia en los ensayos clínicos relacionada con la sobredosis.

Se ha demostrado que los ciclos posteriores son eficaces, siendo preciso basar la necesidad de éstos en la actividad de la enfermedad. Todavía está en investigación el intervalo óptimo entre ciclos, probablemente situado entre 24-48 semanas.

Los datos limitados de los ensayos clínicos sobre la administración de ciclos múltiples de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide, parecen mostrar un perfil de reacciones adversas

similar al observado tras la primera exposición. La tasa de infecciones graves no parece aumentar con los ciclos posteriores.

Las reacciones adversas graves observadas durante los programas post-comercialización se muestran en la tabla 13.

### **TOCILIZUMAB**

(RoActemra® 80mg, 200mg, 400mg)<sup>(12,19)</sup>

#### **Introducción**

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Inhibe la señalización mediada por ambos receptores. La IL-6 es un citosina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares y participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

#### **Indicaciones**

Tocilizumab está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado. Tocilizumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido a través de análisis radiológico y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con MTX.

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) activa en pacientes desde 2 años de edad a mayores, que no han respondido adecuadamente a terapias anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no es adecuado) o en combinación con metotrexato.

#### **Precauciones antes de la administración**

Las contraindicaciones absolutas para la administración de tocilizumab son la hipersensibilidad al

Tabla 13: **Reacciones adversas graves del Rituximab en notificaciones post-comercialización<sup>(17)</sup>**

(nada frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); escasas ( $\geq 10000$ ,  $< 1000$ ); muy escasas ( $< 1/10000$ ))

- Trastornos hematológicos y linfáticos:
  - Escasas: neutropenia tardía.
  - Muy escasas: pancitopenia, anemia aplásica, aumento transitorio de los niveles de IgM.
- Sistema cardiovascular:
  - Escasas: reacciones cardíacas graves.
  - Muy escasas: fallo cardíaco, infarto de miocardio.
- Trastornos del oído y del laberinto:
  - Muy escasas: pérdida auditiva.
- Trastornos oculares:
  - Muy escasas: pérdida de visión grave.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
  - Muy escasas: fallo multiorgánico.
- Trastornos del sistema inmune:
  - Nada frecuentes: reacciones relacionadas con la perfusión.
  - Escasas: anafilaxis.
  - Muy escasas: síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero, reactivación de hepatitis B.
- Trastornos del sistema nervioso:
  - Muy escasas: neuropatía craneal, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, pérdida de otros sentidos.
- Trastornos renales y urinarios:
  - Muy escasas: fallo renal.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
  - Escasas: broncoespasmo.
  - Muy escasas: fallo respiratorio, infiltrados pulmonares, neumonitis intersticial.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
  - Muy escasas: reacciones cutáneas bullosas graves, necrosis epidérmica tóxica.
- Trastornos vasculares:
  - Muy escasas: vasculitis (principalmente cutánea), vasculitis leucocitoclástica.

principio activo o a alguno de los excipientes y las infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas.

Al igual que en otros tratamientos de artritis reumatoide con tratamientos biológicos, se recomienda realizar a los pacientes un cribado de infección latente de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento estándar con antimicrobiano antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab.

Tocilizumab debe utilizarse con precaución en pacientes con diverticulitis, ya que se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis.

No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas hasta que no estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de tocilizu-

mab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o afecciones subyacentes que puedan predisponerles a las infecciones.

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de las transaminasas ALT o AST  $> 1,5 \times \text{LSN}$  (límite superior de la normalidad). No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST  $> 5 \times \text{LSN}$ .

Se debe tener precaución al valorar el inicio del tratamiento con tocilizumab en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos o plaquetas, es decir, recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 2 \times 10^9/\text{l}$  o recuento de plaquetas por debajo de  $100 \times 10^3/\text{ul}$ . No se recomienda el tratamiento cuando hay recuento absoluto de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$  o un recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^3/\text{ul}$ .

En pacientes mayores de 65 años no se requiere ajuste de dosis, sin embargo, debido a la mayor incidencia de infecciones y neoplasias malignas

en este grupo de población en general, se debe tener precaución durante el tratamiento.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Tocilizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

No se ha estudiado el tratamiento con tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no pueden hacerse recomendaciones sobre la dosis.

No existe experiencia en niños menores de 2 años, así como en pacientes embarazadas. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después de la última dosis de tratamiento. Tocilizumab no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Además, se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana. Debe tomarse una decisión acerca de continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con tocilizumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con tocilizumab para la mujer.

No se deben administrar vacunas vivas o vías atenuadas simultáneamente con tocilizumab, porque no se ha establecido la seguridad clínica. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los de AIJS, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab. El intervalo entre la iniciación del tratamiento con tocilizumab y la administración de vacunas vivas debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores.

No se recomienda el uso de tocilizumab con otros agentes biológicos ya que no existe experiencia.

Este medicamento contiene 1,17 mmol (o 26,55 mg) de sodio en una dosis máxima de 1200 mg, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Dosis por debajo de 1025 mg de este producto contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Por lo tanto, se aconseja la realización de un control analítico con hemograma, función renal, ionograma, función hepática, estudio de colesterol, sedimento de orina, aclaramiento de creatinina, un test de embarazo a las pacientes en edad fértil así como una radiografía de tórax, un Mantoux ± Booster y unas serologías víricas (VHB,

VHC, VIH) a todo paciente que vaya a iniciar el tratamiento con tocilizumab.

### Forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de artritis reumatoide o de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS). Todos los pacientes tratados con tocilizumab deben recibir la Tarjeta de Alerta de Paciente.

El vial cerrado de tocilizumab (4 ml, 10 ml o 20 ml) tiene un período de validez de 30 meses y debe conservarse en nevera (2°C-8°C), sin congelar.

Para realizar la dilución del fármaco para pacientes adultos y pediátricos con peso >30 kg, se debe retirar de una bolsa de perfusión de 100 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) el mismo volumen de concentrado de tocilizumab necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de tocilizumab (0,4 ml/kg) debe ser retirada del vial y colocada en los 100 ml de la bolsa de perfusión. El volumen final debe ser de 100 ml.

Para pacientes pediátricos con peso <30 kg, debe retirarse de una bolsa de perfusión de 50 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) al igual que el volumen de concentrado de tocilizumab necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de tocilizumab (0,6 ml/Kg) debe ser retirada del vial y colocada en los 50 ml de bolsa de perfusión. El volumen final debe ser de 50 ml.

Después de la dilución, la solución preparada para perfusión es física y químicamente estable en solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) a 30°C durante 24 horas. Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 2°C-8°C, a menos que la dilución hay tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

La posología recomendada en pacientes con artritis reumatoide es de 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas. Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg. No se han evaluado dosis por encima de 1,2 g en estudios clínicos. Los ajustes de dosis

Tabla 14: **Ajuste de dosis de tocilizumab en artritis reumatoide según parámetros analíticos**

<b>Enzimas hepáticas</b>	
<b>Valor laboratorio</b>	<b>Acción</b>
> 1 a 3 x LSN	- Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante (MTX). - Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la dosis de tocilizumab a 4 mg/kg o interrumpir la administración hasta que los valores de ALT o AST se normalicen. - Reestablecer la administración de tocilizumab con 4 mg/kg o 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado.
> 3 a 5 x LSN	- Debe interrumpirse el tratamiento con tocilizumab hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba.
> 5 X LSN	- Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN):</b>	
<b>Valor laboratorio (células x 10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>Acción</b>
RAN > 1	- Mantener la dosis.
RAN 0,5 a 1	- Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. - Cuando el RAN aumente > 1 x 10 <sup>9</sup> /l reestablecer el tratamiento con tocilizumab 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
RAN < 0,5	- Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.
<b>Recuento de plaquetas</b>	
<b>Valor laboratorio (células x 10<sup>3</sup>/µl)</b>	<b>Acción</b>
50 a 100	- Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. - Cuando el recuento de plaquetas aumente > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl reestablecer el tratamiento con tocilizumab 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
< 50	- Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.

según los valores de laboratorio de las enzimas hepáticas, recuento de neutrófilos y plaquetas se muestran en la tabla 14. No se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes que no han sido tratados previamente con tocilizumab si el recuento absoluto de neutrófilos está por debajo de 2 x 10<sup>9</sup>/l.

La dosis recomendada en pacientes con AIJS mayores de 2 años de edad es de 8 mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes con un peso mayor o igual a 30 kg o 12 mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes cuyo peso sea menor de 30 kg. La dosis debe ser calculada en base al peso del paciente en cada administración. Un cambio en la dosis únicamente se debe justificar por un cambio sustancial en el peso del paciente.

Previo a la administración de cada una de las dosis valoraremos clínicamente al paciente para descartar síntomas y/o signos de infección, así como un recuento articular (articulaciones doloro-

sas y tumefactas), escala visual analógica del dolor, evaluación global del paciente y del médico. Además realizaremos un control analítico con hemograma, bioquímica con glucemia, función hepática, renal e iones séricos, sedimento de orina y aclaramiento de creatinina, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), Factor reumatoide, ANAs y anti-DNAs.

#### **Precauciones tras la administración**

Los datos disponibles indican que la mejoría clínica se observa a las 6 semanas de iniciar el tratamiento con tocilizumab. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar en un paciente que no ha mostrado mejoría en este periodo de tiempo.

Existen pocos datos acerca de la sobredosis con tocilizumab.

Dado que se han notificado frecuentemente mareos, se debe aconsejar a los pacientes que experimenten esta reacción adversa que no con-

Tabla 15: **Valoración de parámetros analíticos en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica y tratamiento con tocilizumab**

<b>Enzimas hepáticas</b>	
<b>Valor laboratorio</b>	<b>Acción</b>
> 1 a 3 x LSN	- Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante (MTX). - En este rango cuando persisten los aumentos, se debe interrumpir tocilizumab hasta que los valores de ALT / AST se normalicen.
> 3 a 5 x LSN	- Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. - Debe interrumpirse el tratamiento con tocilizumab hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN.
> 5 X LSN	- Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. - La decisión de suspender tocilizumab por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN):</b>	
<b>Valor laboratorio (células x 10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>Acción</b>
RAN > 1	- Mantener la dosis.
RAN 0,5 a 1	- Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. - Cuando el RAN aumente > 1 x 10 <sup>9</sup> /l reestablecer el tratamiento con tocilizumab.
RAN < 0,5	- Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.
<b>Recuento de plaquetas</b>	
<b>Valor laboratorio (células x 10<sup>3</sup>/µl)</b>	<b>Acción</b>
50 a 100	- Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. - Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. - Cuando el recuento de plaquetas > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl reestablecer el tratamiento con tocilizumab.
< 50	- Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. - La decisión de suspender tocilizumab por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

duzcan ni utilicen máquinas hasta que este efecto desaparezca.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en pacientes con AR (> 5% de pacientes tratados en monoterapia o en combinación con FAMEs) fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT. Los RA se enumeran en la tabla 16 según su frecuencia y órganos/sistemas. En general, en los pacientes con AIJS las RA fueron de una clase similar a las observadas en los pacientes adultos.

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben tratamientos biológicos para la artritis reumatoide y AIJS de moderada a grave, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden

reducirse, debido a la supresión de fase aguda. Cuando se evalúe una potencial infección en un paciente hay que tener en cuenta los efectos de tocilizumab sobre la proteína C reactiva (PCR), neutrófilos y los signos y síntomas de la infección. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes (incluidos niños pequeños con AIJS que pueden ser menos capaces de comunicar sus síntomas) y a los padres o cuidadores de los pacientes con AIJS, para que contacten inmediatamente con su profesional sanitario cuando aparezca cualquier síntoma que sugiera infección, para asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado. Puede, además, existir una reactivación de hepatitis B durante el mismo. Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con tocilizumab deben ser monitori-



Tabla 16: **Reacciones adversas de pacientes con artritis reumatoide tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMES en ensayos clínicos**

**Muy frecuentes (>1/10)**

- Infecciones e infestaciones: infección de vías respiratorias superiores.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: Hipercolesterolemia.

**Frecuentes (>1/100, <1/10)**

- Infecciones e infestaciones: celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zoster.
- Trastornos digestivos: dolor abdominal, ulceración oral, gastritis.
- Trastornos de piel y tejido subcutáneo: erupción, prurito, urticaria.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareos.
- Exploraciones complementarias: elevación de transaminasas hepáticas, aumento de peso, elevación de bilirrubina total.
- Trastornos vasculares: hipertensión.
- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: leucopenia, neutropenia.
- Trastornos generales y en el lugar de administración: edema periférico, reacciones de hipersensibilidad.
- Trastornos oculares: conjuntivitis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea.

**Poco frecuentes (>1/1000, <1/100)**

- Infecciones e infestaciones: diverticulitis.
- Trastornos digestivos: estomatitis, úlcera gástrica.
- Trastornos del metabolismo y nutrición: hipertrigliceridemia.
- Trastornos renales: nefrolitiasis.
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo.

zados estrechamente. Si un paciente desarrolla una infección grave, debe interrumpirse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada.

Los pacientes que presenten síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, hemorragia y/o cambio inexplicado en los hábitos intestinales con fiebre deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

Se han notificado reacciones anafilácticas asociadas a la perfusión de tocilizumab en aproximadamente el 0,2% de los pacientes con artritis reumatoide, siendo más frecuente con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 0,3% de pacientes adultos, generalmente de la segunda a la quinta perfusión de tocilizumab. En los pacientes con AIJS se notificaron reacciones de hipersensibilidad en <1% de los tratados. Debe estar disponible un tratamiento adecuado para uso inmediato por si se produce una reacción durante la administración de tocilizumab, además de suspender la perfusión del fármaco en ese momento.

En ensayos clínicos se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáti-

cas con el tratamiento con tocilizumab, sin progresión a lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos, por ejemplo el metotrexato, en combinación con tocilizumab. En los pacientes adultos con artritis reumatoide se deben vigilar los valores de transaminasas (ALT y AST) entre 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas, con ajuste de la dosis de tocilizumab en caso necesario. En pacientes con AIJS se deben vigilar los niveles de ALT y AST en el momento de la segunda perfusión y posteriormente de acuerdo con las buenas prácticas clínicas, como se muestra en la tabla 15.

Además, se han producido descensos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con tocilizumab 8mg/kg en combinación con metotrexato. El riesgo de neutropenia puede aumentar en pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF. La neutropenia grave se puede asociar con un aumento del riesgo de infecciones graves aunque no se ha observado una clara asociación entre el descenso de neutrófilos y la aparición de infecciones graves en los ensayos clínicos realizados con tocilizumab hasta la fecha. El recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse de 4 a 8 semanas des-

pués del comienzo del tratamiento y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica habitual, realizando las modificaciones de dosis de tocilizumab necesarias en pacientes adultos con artritis reumatoide. En pacientes con AIJS el recuento de neutrófilos y plaquetas deben ser vigilados en el momento de la segunda perfusión y posteriormente siguiendo las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas, como se muestra en la tabla 14. No se recomienda continuar el tratamiento con tocilizumab en pacientes que desarrollen un RAN  $<0,5 \times 10^9/l$  o un recuento de plaquetas  $<50 \times 10^3/\mu l$ .

En pacientes pediátricos con AIJS se recomienda interrumpir la dosis de tocilizumab por valores de laboratorio anómalos según los parámetros que se adjuntan en las tablas. Si procede, la dosis concomitante de metotrexato y/o de otra medicación puede ser modificada o parada y la dosis de tocilizumab interrumpida hasta que la situación clínica hay sido evaluada. Como en los pacientes con AIJS hay diversa comorbilidades que pueden afectar a los valores de laboratorio, la decisión de suspender tocilizumab por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente. En pacientes con AIJS no se han estudiado las reducciones de dosis debidas a una anomalía en los valores de laboratorio.

Además, en pacientes con AIJS tratados con tocilizumab disminuyen los niveles de inmunoglobulina G durante la terapia, por lo que deben ser monitorizados.

En los pacientes tratados con tocilizumab se han observado aumentos de parámetros lipídicos incluido colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos. En la mayoría de los pacientes no hubo aumento del índice aterogénico y el aumento del colesterol total respondió al tratamiento con agentes hipolipemiantes. En pacientes con AIJS y AR de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con tocilizumab debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemias. Además, los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor riesgo de trastornos cardiovasculares y deben tener tratamiento de sus factores de riesgo como parte de la asistencia habitual.

Los médicos deben estar atentos a síntomas potencialmente indicativos de trastornos desmielinizantes centrales de nueva aparición, ya que se

desconocen las posibilidades de que se produzca con tocilizumab.

El riesgo de tumores malignos se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible incidencia de tumores malignos después de la exposición a tocilizumab. Hay en marcha evaluaciones de seguridad a largo plazo.

El síndrome de activación de macrófagos es un trastorno grave y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con AIJS, aunque no se han estudiado pacientes con este síndrome en los ensayos clínicos con tocilizumab.

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, debe vigilarse a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o 2C19 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación, el efecto de tocilizumab sobre la actividad del encima CYP3A podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

### *BIFOSFONATOS*

#### **IBANDRONATO<sub>(20)</sub>, PAMIDRONATO<sub>(21)</sub>, ZOLEDRONATO<sub>(22)</sub>**

(Bonviva®, Aredia®, Aclasta®)

#### **Propiedades físico-químicas**

Los bifosfonatos (BP) son análogos del pirofosfato en los que el átomo central de oxígeno se sustituye por un átomo de carbono con dos nuevos radicales. Al igual que el pirofosfato tienen una fuerte afinidad por el hueso. La potencia de acción proviene de las cadenas laterales unidas al núcleo común, y la presencia de compuestos nitrogenados en ellas parece conferir mayor actividad, dividiendo los BP en compuestos aminados y no aminados. Hasta la actualidad los BP con un grupo amino al final de la cadena y los cíclicos que contienen un átomo de N en el anillo son los más activos.

#### **Mecanismo de acción**

Los BP son inhibidores de la acción osteoclástica en el ciclo de remodelado óseo, tanto por frenar la

diferenciación de células precursoras comunes como por favorecer la apoptosis de osteoclastos maduros. Los principales mecanismos de acción son dos: los BP más antiguos y menos potentes como el etidronato y el clodronato son captados por los osteoclastos y convertidos en análogos tóxicos de la ATP. Sin embargo los BP más potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintetasa (FPP), una enzima de la síntesis del colesterol a partir del mevalonato. Éstos BP que contienen nitrógeno suprimen indirectamente el proceso de geranyl geranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclastica. Además se han ido describiendo otras acciones en relación al reclutamiento de osteoblastos, a la inhibición de la apoptosis de osteocitos, y a la producción de osteoprotegerina.

Los BP comparten una absorción muy baja por vía oral (1-2%), y aún menor si no se toman en ayunas, una vida media plasmática cercana a 1 hora, pero con una incorporación ósea estable de aproximadamente el 20% de la dosis absorbida. Sin embargo la vida media ósea es superior a los 10 años. Los BP se eliminan por vía urinaria, y la insuficiencia renal establecida puede alterar el propio metabolismo del fármaco y empeorar la función renal previa.

### Ibandronato

Es un BP nitrogenado, con una cadena OH en la posición R1 y un átomo de nitrógeno terciario. Se ha demostrado que es 2, 10 y 50 veces más potente que risedronato, alendronato y pamidronato, respectivamente, y 500 veces más potente que el BP no nitrogenado clodronato.

### Pamidronato

Es un BP aminado de segunda generación. Su potencia antiresortiva es 4-20 veces superior al etidronato.

### Zoledronato

Es un derivado imidazólico con dos átomos de nitrógeno en su anillo. Es un BP de tercera generación con una potencia antiresortiva 120 veces superior a la del pamidronato.

### Indicaciones

La administración intravenosa de BP puede presentar ventajas respecto a la vía oral en algún tipo determinado de pacientes:

**1)** Pacientes que no toleran o no pueden deglutir los BP orales: dolencia gastrointestinal alta previa grave o relacionada con el tratamiento.

**2)** Pacientes con trastornos esofágicos que demoran el vaciado esofágico y a los que los BP orales están contraindicados.

**3)** Pacientes encamados o que por algún otro motivo no puedan cumplir las exigencias posturales estrictas de las pautas orales.

**4)** Pacientes con función cognitiva pobre que tengan dificultad para cumplir las recomendaciones o programación de dosificación.

**5)** Pacientes con múltiples medicaciones orales concomitantes, con dificultad para cumplir las recomendaciones o programación de dosificación.

### *Ibandonato intravenoso (Bonviva®)*

Osteoporosis (OP) en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (baja densidad de masa ósea -DMO-, edad, existencia de fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, alto recambio óseo y bajo índice de masa corporal). Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales. La eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

### *Pamidronato (Aredia®)*

- Enfermedad ósea de Paget (EP).
- Hipercalcemia inducida por tumor.
- Lesiones osteolíticas y dolor .seo de las metástasis óseas asociadas con el cáncer de mama o el mieloma múltiple.

### *Ácido zoledrónico (Aclasta®)*

- Enfermedad ósea de Paget (EP).
- Osteoporosis (OP) en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.
- Hipercalcemia inducida por tumor.

### Contraindicaciones

**1)** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Aclasta®: manitol, citrato de sodio; Aredia®: manitol, ácido fosfórico).

**2)** Hipocalcemia preexistente (calcio total menor de 8,5 mg/100ml).

**3)** Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min. Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes, especialmente a los que reciben tratamiento con diuréticos. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina 30 ml/min.

**4)** Niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

**5)** Embarazo y lactancia. Los estudios en animales con BP intravenosos han mostrado efectos de toxicidad en la reproducción incluyendo mal-

Tabla 17: **Reacciones adversas con ibandronato (ensayos BM16550 y MF 4411)**

**Frecuentes (>1/100, < 1/10):**

- Tst. Gastrointestinales: gastritis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento.
- Tst. Musculoesqueléticos: dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia, dolor de espalda.
- Tst. Generales: gripe (síntomas pseudos-gripales relacionados con la primera dosis), fatiga.
- Tst. Sistema nervioso: dolor de cabeza.
- Tst. Piel: rash.

**Poco frecuentes (>1/100, >1/1000):**

- Tst. Musculoesqueléticos: dolor óseo.
- Tst. Generales y alteraciones lugar administración: astenia, reacciones en el lugar de la inyección.
- Alts. Vasculares: flebitis/tromboflebitis.

**Raras (>1/1000, <1/10000):**

- Tst. Sistema inmunológico: reacciones hipersensibilidad.
- Tst. Piel y tejido subcutáneo: angioedema, hinchazón facial/edema, urticaria.

formaciones. Se desconoce el riesgo en seres humanos. El pamidronato pasa a la leche materna, y se desconoce si el ibandronato y el ácido zoletrónico se excretan en la leche materna. Se desaconseja el uso de BP intravenosos en el embarazo y la lactancia.

6) No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada, ni en pacientes con edad avanzada (65 años).

**Precauciones antes de la administración**

Solicitar antes de la infusión y 15 días después: bioquímica hemática con calcio, proteínas, creatinina y aclaramiento de creatinina. Calcular aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft y Gault\*. En pacientes con OP, si es posible, solicitar marcadores de remodelado óseo basales y a los 6 meses para monitorización del tratamiento.

**Forma de administración**

- Paciente en planta u hospital de día. Monitorización cardiovascular (tensión arterial y frecuencia cardiaca antes, durante y después de la infusión).
- Ningún BP intravenoso debe ser administrado por vía intra-arterial o para-venosa ya que podría causar daño en los tejidos. Para minimizar las reacciones locales en el punto de perfusión, la cánula debe introducirse con precaución en una vena suficientemente grande.
- Cuando el producto se administre a través de una vía intravenosa ya existente, o en la dilución del pamidronato, sólo se deben utilizar soluciones salinas isotónicas o soluciones de glucosa al 5%. Esto es aplicable también a las soluciones utilizadas para enjuagar la aguja

y otros dispositivos. No se deben mezclar con soluciones que contengan calcio o con otros medicamentos de administración intravenosa.

*Ibandronato (Bonviva®)*

- Presentación: jeringa precargada de 3 ml de ibandronato, 1mg/ml.
- Administración intravenosa de 3 mg de ácido ibandronico durante 15-30 segundos, cada 3 meses.

No es preciso un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si la creatinina sérica es menor o igual de 200 µmol/l (2,3 mg/dl) o si el aclaramiento de creatinina (medido o estimado) es mayor o igual de 30 ml/min. No se recomienda el uso de Bonviva en pacientes que tengan niveles de creatinina sérica por encima de 200 µmol/l (2,3 mg/dl) o que tengan un aclaramiento de creatinina (medido o estimado) inferior a 30 ml/min.

No se precisa ajuste posológico en pacientes con afectación de la función hepática ni en pacientes de edad avanzada.

Las reacciones adversas con ibandronato objetivadas en ensayos clínicos se muestran en la tabla 17.

*Pamidronato (Aredia®)*

- Presentación: viales de 15, 30 y 90 mg de pamidronato de sodio en polvo y disolvente para solución para perfusión. La solución reconstituida es física y químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente. No obstante, desde el punto de vista microbiológico, es preferible utilizar el producto inmediatamente después de la dilución.

- Administrar en perfusión lenta, nunca como inyección en bolo. Se recomienda una velocidad de perfusión de 15 mg/h, sin exceder nunca los 60 mg/h (1 mg/min), y una concentración máxima de pamidronato en la solución de 90 mg/250 mL. En pacientes con deterioro renal leve o moderado (aclaramiento de creatinina 30-90 ml/min) la velocidad de perfusión no debe superar los 90 mg/4h.
- Enfermedad de Paget: la pauta posológica es de 30 mg, una vez por semana durante seis semanas (dosis total de 180 mg) o 30 mg en la primera semana y luego 60 mg cada dos semanas (dosis total de 210 mg). Estos ciclos de tratamiento pueden repetirse cada seis meses. La dosis total puede incrementarse en caso necesario hasta un máximo de 360 mg. En EP moderada la aplicación de una única dosis de 60 mg suele ser efectiva.
- Hipercalcemia inducida por tumor se utiliza en función de la concentración sérica de calcio, de 15 a 60 mg en una sola infusión o en varias durante 2-4 días. 90 mg como máximo en cada ciclo de tratamiento.
- Lesiones osteolíticas y dolor óseo de las metástasis óseas asociadas con el cáncer de mama o el mieloma múltiple la dosis es de 90 mg administrados como perfusión única cada cuatro semanas (o cada 3 semanas para que coincida con la quimioterapia del cáncer de mama).

### *Acido zolendrónico (Aclasta®)*

- Presentación: frasco de 5 mg de ácido zolendrónico en 100 ml de solución acuosa para un único uso. Se presenta en forma de solución lista para administrar, que no necesita reconstitución. El frasco sin abrir no requiere condiciones especiales de conservación y debe estar a temperatura ambiente antes de su administración.
- La dosis recomendada es una perfusión intravenosa de 5 mg de ácido zolendrónico en 100 ml de solución acuosa, administrada con un sistema de perfusión con toma de aire a una velocidad constante, en un tiempo de perfusión no inferior a 15 min.
- Enfermedad de Paget: una perfusión intravenosa única de 5 mg (Aclasta®), no se dispone de datos específicos respecto a la repetición del tratamiento. Tras un único tratamiento de la EP con ácido zolendrónico, se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores.

- OP postmenopáusica: una perfusión intravenosa de 5 mg (Aclasta®) administrada una vez al a.o.
- Hipercalcemia asociada al cáncer: una dosis única de 4 mg (Zometa®) administrada mediante perfusión intravenosa durante 15 min, y para disminuir las lesiones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso, a una dosis de 4 mg cada 3 a 4 semanas.

### **Efectos secundarios**

#### *Hipocalcemia*

Es necesario asegurar que el paciente recibe un aporte adecuado de calcio y vitamina D (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día en pacientes con EP), durante al menos 10 días después de la administración y es recomendable mantenerlo durante seis meses después de la misma. Es conveniente informar a los pacientes sobre los síntomas de hipocalcemia, especialmente durante el periodo de riesgo (10 días siguientes a la administración): parestesias en dedos y región perioral, reflejos hiperactivos, espasmo carpopedal, signo de Chvostek (espasmo facial al percutir el nervio facial) y signo de Trousseau (espasmo doloroso del carpo al aumentar la presión del manguito de tensión arterial). En los casos graves se observan opistótonos, tetania y convulsiones generales. Síntomas pseudogripales Los síntomas que se han asociado más frecuentemente a la administración endovenosa de BP, y que normalmente aparecen durante los tres días siguientes a su administración y la mayoría se resuelven durante los días posteriores al inicio del evento: síntomas pseudogripales, fiebre, cefalea, náuseas, dolor .seo, mialgia y artralgia. Su aparición se puede reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno seguidamente después de la administración de ácido zolendrónico. Reacciones locales En el lugar de inyección pueden aparecer reacciones en la piel como enrojecimiento, hinchazón y/o dolor.

#### *Osteonecrosis de mandíbula*

De forma poco frecuente se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula, principalmente asociada a procedimientos dentales y predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo ácido zolendrónico(20). La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, trata-



mientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones de comorbilidad (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). En aquellos pacientes con algún factor de riesgo concomitante (p.ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, higiene dental pobre), es recomendable un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con zoledronato. Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar durante el tratamiento los procesos dentales invasivos.

### *Fibrilación auricular*

En pacientes tratados con ácido zoledrónico para OP postmenopáusica se han observado casos de ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular). Actualmente se desconoce si existe relación causal.

### *Fracturas atípicas*

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes con tratamiento prolongado para la osteoporosis. Las fracturas son generalmente bilaterales, por lo que debe ser examinado el lado opuesto a la fractura diagnosticada. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación. Por lo tanto, el tratamiento con bisfosfonatos debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

### *Inflamación ocular*

Se han notificado casos de inflamación ocular como uveítis, episcleritis y escleritis con el tratamiento con bifosfonatos. En algunos casos estos acontecimientos no se resolvieron hasta que se interrumpió el tratamiento.

### *Sobredosis*

La sobredosis de bifosfonatos endovenosos puede ocasionar complicaciones como hipocalcemia, hipopotasemia e hipomagnesemia, que deberían ser tratados en los casos clínicamente relevantes con la administración intravenosa de

gluconato cálcico, fosfato potásico o fosfato sódico y sulfato magnésico, respectivamente.

## PROSTAGLANDINAS

### **ALPROSTADIL, ILOPROST-TROMETAMOL**

(Sugiran®, Ilomedin®)

#### **Definición**

Las prostaglandinas son mediadores biológicos derivados de los fosfolípidos de membrana que se denominan eicosanoides e incluyen: prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, y leucotrienos. Son ácidos grasos no saturados de 20 carbonos con un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales cuyo esqueleto básico es el ácido prostanóico. Las prostaglandinas se diferencian entre sí por las sustituciones en el anillo ciclopentano.

#### **Mecanismo de acción**

Las prostaglandinas se sintetizan en el organismo principalmente a partir del ácido araquidónico por acción de las ciclooxigenasas. Actúan sobre receptores de membrana acoplados a proteínas G y a través de diferentes segundos mensajeros como el AMPc y Ca<sup>2+</sup>.

#### *Alprostadil*

Es una prostaglandina E<sub>1</sub>, sustancia que se encuentra de forma fisiológica en nuestro organismo. Al igual que otras prostaglandinas posee acción vasodilatadora y relajante de la musculatura lisa. Se utiliza en pediatría para mantener permeable el ductus arteriosus en neonatos con cardiopatía congénita hasta la realización de cirugía correctora y en urología para el diagnóstico y tratamiento de la impotencia por disfunción eréctil.

#### *Iloprost*

Es un análogo sintético de la prostaciclina I<sub>2</sub>, más estable y con una vida media más larga (20 a 30 minutos) que el resto de prostaglandinas. Tiene acción vasodilatadora y antiagregante, y se emplea por vía endovenosa en situaciones caracterizadas por vasoespasmo periférico grave.

#### **Acciones farmacológicas**

- Potentes vasodilatadores de la mayoría de los lechos sanguíneos.
- Inhibición de la agregación plaquetaria.
- Inhiben la liberación de neurotransmisores por el sistema nervioso autónomo.
- Inhibición funcional de los linfocitos T.

- En la circulación perinatal ayudan a mantener abierto el conducto arterioso.
- Disminuyen el volumen de la secreción gástrica, la acidez y el contenido de pepsina.
- Son mediadores en la respuesta inflamatoria.

### Indicaciones

#### *Alprostadilo (Sugiran®)* (23)

**1)** Arteriopatía oclusiva arterioesclerótica de miembros inferiores en estadios III y IV de Leriche-Fontaine, excluyendo los pacientes candidatos a amputación (única indicación aprobada en España).

**2)** Fenómeno de Raynaud grave y úlceras vasculares. En los últimos años se han realizado múltiples estudios que proponen la utilización de alprostadilo endovenoso como tratamiento del Fenómeno de Raynaud grave y las úlceras vasculares, con buena respuesta clínica<sup>(24)</sup>.

#### *Iloprost (Ilomedin®)*

**1)** Hipertensión pulmonar primaria (HP) (única indicación aprobada en España).

**2)** Hipertensión arterial pulmonar secundaria a conectivopatía. Se utiliza ya para pacientes en clase funcional II y III de la New York Heart Association (NYHA)<sup>(25)</sup>, para mejorar la capacidad de realizar ejercicio físico y los síntomas.

**3)** Fenómeno de Raynaud grave e invalidante que no responde a otras medidas terapéuticas.

**4)** Úlceras digitales relacionadas con la esclerosis sistémica<sup>(26)</sup>.

**5)** Tromboangitis obliterante (Enfermedad de Buerger), en pacientes con isquemia grave de las extremidades en los casos en que no esté indicada la revascularización.

### Contraindicaciones

**1)** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**2)** Patologías en las que los efectos de Iloprost sobre las plaquetas puedan aumentar el riesgo de hemorragias (por ejemplo, úlcera péptica activa, traumatismo, hemorragia intracraneal), así como pacientes en tratamiento con fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, ya que puede incrementar el riesgo hemorrágico. En la mayoría de ensayos clínicos realizados se ha suspendido la administración de antiagregantes durante el tratamiento con prostaglandinas intravenosas, con objeto de facilitar una valoración más precisa de su eficacia. En consecuencia, no se dispone de datos suficientes sobre el uso concomitante de ambas

medicaciones y su administración conjunta debe, por lo tanto, excluirse.

**3)** Cardiopatía coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio en los seis meses anteriores; insuficiencia cardíaca descompensada sin supervisión médica estricta; arritmias graves; episodios cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, ictus) en los 3 meses anteriores; valvulopatías congénitas o adquiridas con alteraciones clínicamente significativas de la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.

**4)** Hipotensión arterial o glaucoma.

**5)** Hipertensión pulmonar debida a enfermedad veno-oclusiva.

**6)** Insuficiencia respiratoria crónica deberán ser excluidos del tratamiento con alprostadilo.

**7)** Embarazo y lactancia.

**8)** Tampoco deben ser administrados a pacientes con insuficiencia hepática (aumento de enzimas hepáticas a valores superiores al doble de su rango de normalidad) o con historia de enfermedad hepática. En pacientes con alteración leve de enzimas hepáticas administrar la dosis en rango inferior.

**9)** Los pacientes en tratamiento con fármacos hipotensores (antihipertensivos), vasodilatadores o fármacos utilizados para tratar la cardiopatía isquémica, requieren una monitorización cardiovascular estricta, ya que el tratamiento con prostaglandinas puede potenciar sus efectos.

### Precauciones antes de la administración

Solicitar un hemograma, coagulación básica y una bioquímica hemática con perfil renal y hepático, así como una radiografía de tórax y un electrocardiograma basal.

Es recomendable retirar antes de la perfusión la medicación hipotensora, así como la antiagregante o anticoagulante, por los riesgos descritos anteriormente.

### Forma de administración

Los pacientes con factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca (edad avanzada, insuficiencia renal, edemas periféricos) deben permanecer ingresados hasta un día después del tratamiento con prostaglandinas intravenosas. En estos pacientes se recomienda que el volumen de líquido infundido no exceda de 50-100 ml al día (bomba de infusión) y que se realicen controles cardiovasculares periódicos frecuentes (tensión arterial, frecuencia cardíaca) incluyendo, en caso necesario, balance de líquidos, presión venosa central y electrocardiograma.

Tabla 18. **Ritmo de infusión de Iloprost durante el primer día**

Tiempo absoluto en minutos - Ritmo de perfusión (ml/kg/hora) (200ng/ml)			
<b>0-30(min)</b>	0,15(ml/kg/h)	120-150(min)	0,45(ml/kg/h)
<b>30-60</b>	0,225	150-180	0,525
<b>60-90</b>	0,3	180-210	0,6
<b>90-120</b>	0,375	210-240	0,675

*Alprostadil (Sugiran®)*

- Presentación: ampollas de alprostadil- $\alpha$ -ciclodextrina 666,7  $\mu$ g, equivalentes a 20  $\mu$ g de alprostadil.
- Paciente en planta u hospital de día. Monitorización cardiovascular (tensión arterial y frecuencia cardiaca antes, durante y después de la infusión).
- El contenido de 2-3 ampollas se diluye en 50-250 ml de solución salina fisiológica. La dosis recomendada es de 40  $\mu$ g/12 horas (duración recomendada: dos horas) ó 60  $\mu$ g/24 horas (duración recomendada: 2-3 horas), por infusión intravenosa.
- Tras 3 semanas de tratamiento se debe decidir si la continuación del mismo es beneficiosa para la salud del paciente. Si no ha habido respuesta terapéutica debe interrumpirse el tratamiento. El periodo de tratamiento no debe exceder las 4 semanas en total.

*Iloprost (Ilomedin®)*

- Presentación: ampollas de 50 $\mu$ g/0,5 ml de iloprost.
- Paciente ingresado en planta convencional con un médico con acceso rápido al enfermo. Dos vías periféricas cogidas y bolsas de salino y expansor de plasma disponibles.
- Perfusión endovenosa continua durante 6 horas al día. En el FR y en las úlceras digitales la duración es variable según respuesta clínica, entre 5 y 7 días consecutivos, con posibilidad de repetición de dosis. En la HP durante 4 semanas como máximo.
- El primer día se realiza titulación de la dosis, empezando por 0,5-1 ng/kg/min, incrementos de 0,25 ng/kg/min cada 40 min, hasta 2-4 ng/kg/min. Una ampolla de 50.000 ng en 0,5 ml se lleva a 250 ml con solución salina 0,9% (200 ng/ml) (Tabla 18). A partir del 2º día se comienza con la dosis máxima tolerada.
- Control de TA cada 30 minutos. Si TAS inferior a 100 mmHg se suspende perfusión hasta nor-

motensión, reduciendo la dosis en 0,25 ng/kg/min al reiniciar. Si síntomas vasomotores menores se reducirá la dosis temporalmente en 0,25 ng/kg/min hasta resolución.

**Efectos secundarios**

*Síntomas sistémicos*

Ocasionalmente se observa cefalea, hipotensión, bradicardia o taquicardia, náuseas y vómitos, rubefacción y diaforesis, astenia, artromialgias, síndrome pseudogripal, trismus, parestesias o reacción febril.

*Síntomas gastrointestinales*

En algunos casos pueden encontrarse diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, dispepsia o elevación de la gamma-glutamyl-transferasa (GGT).

*Síntomas cardiovasculares*

Más graves pero poco frecuentes: precipitación de insuficiencia cardíaca congestiva, síntomas anginosos, síncope, hipotensión, arritmias, coagulación, intravascular diseminada.

*Reacciones cutáneas*

Con poca frecuencia se han observado reacciones cutáneas locales (dolor, eritema, edema y enrojecimiento a nivel de vena infundida) durante la administración. Desaparecen al disminuir la dosis o al suspender la infusión.

**INMUNOGLOBULINAS INESPECÍFICAS**

(Endobulin®; Flebogamma®; Gammagard®; Octaga-mocta®)

**Propiedades y mecanismo de acción**

Las inmunoglobulinas son proteínas sintetizadas por las células plasmáticas ante estímulos antigénicos, su inyección confiere una protección inmediata que dura varias semanas. Las inmunoglobulinas humanas han reemplazado a las de origen animal, que se asociaban, a menudo, con hiper-

Tabla 19. *Inmunoglobulinas intravenosas*

	Endobulin®	Flebogamma®	Gammagard®	Octagamocta®
<b>IgA</b>	0,038 mg/ml	≤ 0,05 mg/ml	≤ 0,0022 mg/ml	≤ 0,1 mg/ml
<b>Aditivos</b>	Glucosa	D-sorbitol	Glucosa	Maltosa
<b>pH</b>	6,9	5,4	6,5	n/d
<b>Osmolar</b>	389 mOsm/kg	311 mOsm/kg	606 mOsm/kg	n/d
<b>Concentr</b>	5%	5%	5%/10%	5%

sensibilidad. Entre sus funciones, destacan dos: la función de anticuerpo y la función reguladora de la respuesta inmune.

Existen dos tipos de inmunoglobulinas las específicas y las inespecíficas. Las específicas protegen frente a un antígeno concreto, como la hepatitis B, la rabia, el tétanos, la varicela zóster o el citomegalovirus. Otra inmunoglobulina inespecífica, la inmunoglobulina anti-D (Rh0), previene la formación de anticuerpos por una madre Rh negativa contra las células Rh positivas del feto.

La inmunoglobulina inespecífica es la que se utiliza en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes. Es un preparado de inmunoglobulinas humanas altamente purificadas, que se obtienen de plasma de donantes sanos (entre 3.000 y 10.000). Estos preparados están constituidos principalmente por monómeros de IgG que tienen gran estabilidad y su vida media es similar a la de las inmunoglobulinas fisiológicas (aproximadamente de 4 semanas). Además, contienen escasa cantidad de IgA, IgM, CD4, CD8, moléculas HLA y algunas citocinas.

Las vías de administración son: intramuscular, subcutánea y endovenosa. La vía endovenosa es la más empleada, pues consigue niveles sanguíneos de IgG más adecuados, de una forma más rápida y mantenida, debiendo administrarse cada 3 o 4 semanas.

**Indicaciones**

*A- Terapia de reposición:*

- 1) Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
  - Agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas
  - Inmunodeficiencia variable común
  - Inmunodeficiencia combinada grave
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
- 2) Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

- 3) Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

*B- Inmunomodulación:*

- 1) Trasplante alogénico de médula ósea.
- 2) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas.
- 3) Síndrome de Guillain Barré.
- 4) Enfermedad de Kawasaki.

De forma empírica, en Reumatología<sup>(27)</sup>, se han utilizado en diferentes enfermedades autoinmunes, como tratamiento de segunda línea:

- Lupus eritematoso sistémico<sup>(28)</sup>. Para el tratamiento de las afecciones hematológicas (principalmente la trombopenia), serositis, manifestaciones cutáneas, afectación del sistema nervioso central, miocarditis y afectación pleuropulmonar. En la nefritis lúpica, en especial en la clase IV, con mejoría de la proteinuria y la bioquímica renal.
- Síndrome de Sjögren<sup>(29)</sup>. En el tratamiento de las complicaciones graves como la alveolitis, glomerulonefritis y afectación del sistema nervioso central y periférico.
- Dermatomiositis juvenil, polimiositis y dermatomiositis del adulto<sup>(30)</sup>, miositis por cuerpos de inclusión<sup>(31)</sup>, artritis crónica juvenil, síndrome antifosfolípido, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y vasculitis de Churg-Strauss<sup>(32)</sup>, cuando fracasa el tratamiento con glucocorticoides o inmunodepresores.

**Contraindicaciones**

- 1) Hipersensibilidad a cualquier preparación de inmunoglobulina humana, especialmente en los casos de déficit de IgA, en los que el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA (uno de cada 700

individuos sanos, y más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes).

**2) Embarazo y lactancia.** No se ha demostrado la inocuidad de las inmunoglobulinas intravenosas para su uso durante el embarazo con ensayos clínicos controlados y por tanto debe ser administrado con precaución en mujeres embarazadas y madres lactantes. No obstante, la experiencia clínica indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido. Las inmunoglobulinas son excretadas a la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

### **Precauciones antes de la administración<sup>(33)</sup>**

Solicitar analítica con hemograma, coagulación y bioquímica con glucemia y perfil renal.

En la actualidad existen 4 preparados de inmunoglobulinas endovenosas humanas aptas para su uso en enfermedades autoinmunes. Se diferencian en el contenido de Ig A, aditivos, carga osmótica, carga ácida y concentración (Tabla 19). En pacientes diabéticos es conveniente evitar aquellas con contenido alto en glucosa. En pacientes con insuficiencia renal hay que considerar la interrupción del tratamiento, o, en caso contrario se evitarán las formulaciones con pH ácido o carga osmótica elevada, en especial las que contienen sacarosa como excipiente. Se debe evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En pacientes con enfermedades cerebrovasculares, enfermedades cardiovasculares u otros factores de riesgo vascular, deberemos de administrar las inmunoglobulinas con precaución, especialmente si se utilizan a dosis elevadas, debido al incremento potencial de la viscosidad del plasma. Es conveniente medir la viscosidad sanguínea en pacientes de riesgo.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas. Esto también es aplicable a los patógenos de naturaleza desconocida hasta la fecha.

Algunos efectos adversos pueden aparecer con mayor frecuencia en pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, o en casos poco frecuentes, cuando se cambia de marca comercial o cuando se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

### **Forma de administración<sup>(33)</sup>**

- Solución a temperatura ambiente o corporal al aplicarse. No se debe mezclar con otros productos.

- Hidratación adecuada de todos los pacientes antes de iniciar la perfusión. Administrar antihistamínicos por vía parenteral como profilaxis de reacciones alérgicas.
- Al inicio de la perfusión (30 minutos), se recomienda monitorizar la tensión arterial, frecuencia respiratoria, diuresis y los niveles de creatinina.
- Se recomienda indicar el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.
- Algunos efectos adversos pueden aparecer con mayor frecuencia con una velocidad de perfusión elevada. Por ello, inicialmente es recomendable una velocidad de perfusión de 0,6-1,2 ml/kg/hora durante los primeros 30 minutos. Si el paciente la tolera bien, se pueden realizar incrementos graduales hasta un máximo de 2,4 ml/kg/hora.
  - Enfermedad de Kawasaki: la dosis recomendada es de 1,6-2,0 g/kg dividida en 2-5 días o 2,0 g/kg en una dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.
  - Resto de enfermedades autoinmunes reumatológicas: se administran en pulsos mensuales, cada 21- 28 días, en dosis que oscilan entre los 0,4 g/Kg/día durante 5 días y 1 g/Kg/día en 2 días<sup>(34)</sup>.

### **Precauciones tras la administración**

Es conveniente la monitorización de los potenciales efectos adversos hasta 1 hora después de la infusión en los pacientes que reciben la primera dosis. El resto de pacientes deben ser observados al menos 20 minutos tras la administración. La diuresis y los niveles séricos de creatinina deben valorarse los días siguientes a la perfusión.

#### *Vacunas de virus vivos atenuados*

La administración de inmunoglobulinas endovenosas puede disminuir la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Por tanto, este tipo de vacunación se debe evitar durante el período comprendido entre 2 semanas antes y 3 meses después de su administración.

#### *Interferencias con pruebas serológicas*

Tras la inyección de inmunoglobulinas pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas o test de Coombs, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.



### Efectos secundarios<sup>(33)</sup>

- *Reacciones sistémicas.* Ocasionalmente pueden presentarse reacciones sistémicas (fiebre, escalofríos, cefalea, disnea, mialgias, taquicardia, hipertensión, hipotensión, náuseas, vómitos, dolor lumbar). Se tratan con antihistamínicos endovenosos y/o corticoides endovenosos y/o antipiréticos.
- *Síntomas cardiovasculares.* Con muy poca frecuencia se han observado reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ataque cardíaco, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.
- También han sido observados casos de meningitis aséptica reversible, anemia hemolítica/hemólisis reversible, incremento de transaminasas hepáticas y casos poco frecuentes de reacciones cutáneas pasajeras, a menudo de tipo ecematoso.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Cáliz Cáliz, R. "Glucocorticoides". Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. Sociedad Española de Reumatología. 4ª edición. 2004; 131-134.
2. González Domínguez, J; Ginés Martínez-Sánchez, F. "Glucocorticoides". Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. 1996; 174-182.
3. González Domínguez, J; Martínez Sánchez, F.G. "Glucocorticoides". ReumaMecum. 2006; 36-46.
4. "Prevención de la tuberculosis". Guía de Prescripción Terapéutica I. Información de medicamentos autorizados en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006; 308-309.
5. Sweetman, S.C. "Interacciones de los corticoides". Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2ª edición. 2006; 187-211.
6. Font, J., Cervera, R., Ramos-Casals, M., et al. "Glucocorticoides". Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Guías clínicas 2006. 3ª edición. Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínica, Barcelona. 2006; 347-354.
7. García-Porrúa, C; Miranda-Filloo, JA; González-Gay, MA. "Fármacos antirreumáticos moduladores de enfermedad (FAME) I: metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilo, leflunomida". ReumaMecum. 2006; 47-54.
8. Irigoyen Oyarzábal, MV. "Inmunosupresores". Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. 1996; 191-199.
9. Font, J., Cervera, R., Ramos-Casals, M., et al. "Inmunosupresores". Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Guías clínicas 2006. 3ª edición. Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínica, Barcelona. 2006; 355-360.
10. Orenca (Abatacept). Ficha técnica. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Julio 2010.
11. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento. Ref. 2002/01. 4 de febrero 2002. REMICADE. Infliximab y riesgo de infección tuberculosa.
12. Agencia europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>
13. Benlysta (Belimumab). Ficha técnica. Glaxo Group Limited. Noviembre 2011.
14. Remicade/ Ficha técnica/ Enero 07/ 24.
15. Maymó Guarch, J; Pérez García, C; Carbonell Abelló, J. "Terapias biológicas en las enfermedades reumáticas". ReumaMecum. 2006; 71-78.
16. Remicade (Infliximab). Summary of Product Characteristics (SPC), dated May 30th, 2007.
17. MabThera Summary of Product Characteristics (SmPC). F Hoffman-La Roche Ltd. 2006 y 2008.
18. JJ Gómez-Reino. Optimización del tratamiento con rituximab. Evidencias en artritis reumatoide seropositiva. P.Permanyer. Barcelona 2011. ISBN 978-84-9926-176-8.
19. Tocilizumab (RoActemra®). Ficha técnica. Roche Registration Limited. Fecha de revisión: Agosto 2011.
20. Bonviva® (ibandronato intravenoso). Ficha técnica del producto. Roche Registration Limited. Fecha de revisión del texto: 13 de Octubre 2006.
21. Aredia®. Ficha técnica. Página de la Española de medicamentos y productos sanitarios: <http://www.agemed.es>
22. Aclasta®. Ficha Técnica. Página de la Española de medicamentos y productos sanitarios: <http://www.agemed.es>
23. Sugiran®. Ficha Técnica. Página de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios: <http://www.agemed.es>.
24. Pros Simón A, Beltrán Catalán E. Tratamiento del fenómeno de Raynaud. En: Blanch Rubió J, Monfort Faure J. Reumamecum. Barcelona. Ed: Publicaciones Permanyer. 2006;121-31.
25. Hoepfer MM, Galiè N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatments for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2002 May 1;165(9):1209-16.
26. Pope J. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. Cochrane library. 1997.
27. García Carrasco M, Vázquez Rodríguez P, Duarte de Izarte M y Shoenfeld Y. Inmunoglobulinas. En: Ramos

- Casals M, García Carrasco M, Rosas Gómez de Salazar J, Calvo Alén J y Front Franco J. Enfermedades Autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona. Ed. Masson. 2005;834-43.
28. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 29: 321-7.
29. Arturo AS, Marcos JC, Ramos Casals M. Tratamiento de la afectación extraglandular en el síndrome de Sjögren. En: Ramos Casals M, García Carrasco M, Anaya JM, et al. Síndrome de Sjögren. Barcelona. Ed. Masson, 2003.
30. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):467-74.
31. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology*. 2002 Jan 22;58(2):326.
32. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000 Jul;93(7):433-9.
33. Endobulin®; Flebogamma®; Gammagard®; Octagamocta®. Ficha Técnica. Página de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios: <http://www.agemed.es>
34. Sacher RA; IVIG Advisory Panel. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Oct;108(4 Suppl):S139-46.